N° D'ORDRE :
80

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Mention : CHIMIE

PAR

ROBERT LACROUX
Ingénieur-chimiste I. C. T.

1re THÈSE : Contribution à l'étude des insecticides organiques de synthèse.

2e THÈSE : Proposition donnée par la Faculté.

Soutenues le Janvier 1948, devant la Commission d'examen :

MM. MIGNONAC, *Président.*
BÉDOS, TRICHÉ } *Examinateurs.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE ARTISTIQUE
18, Place Dupuy, 18

1948

N° D'ORDRE :
80

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Mention : CHIMIE

PAR

ROBERT LACROUX
Ingénieur-chimiste I. C. T.

1re THÈSE : Contribution à l'étude des insecticides organiques de synthèse.

2e THÈSE : Proposition donnée par la Faculté.

Soutenues le Janvier 1948, devant la Commission d'examen :

MM. MIGNONAC, *Président.*
BÉDOS, TRICHÉ } *Examinateurs.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE ARTISTIQUE
18, Place Dupuy, 18

1948

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ DES SCIENCES

PERSONNEL

Administration :

MM. DUPOUY ..... Doyen.
MIGNONAC ..... Assesseur.

Honorariat :

MM. DELTHEIL ..... Recteur honoraire, Doyen honoraire.
DOP ..... Doyen honoraire, Professeur honoraire.
JACOB ..... Professeur honoraire.
DRACH ..... Professeur honoraire.
BOUASSE ..... Professeur honoraire.
SOURISSEAU ..... Professeur honoraire.
CLARENS ..... Professeur honoraire.
CAMICHEL ..... Professeur honoraire, membre de l'Institut.
MENGAUD ..... Professeur honoraire.
BUHL ..... Professeur honoraire.
DUFFOUR ..... Professeur honoraire.

Professeurs :

MM. ROY ..... Mécanique ration. et appl. Corresp. de l'Institut.
DELTHEIL ..... Calcul différentiel et intégral.
VANDEL ..... Zoologie.
CATHALA ..... Chimie physique et électrochimie.
MIGNONAC ..... Chimie générale.
DESPAX ..... Zoologie appliquée et hydrobiologie.
ESCANDE ..... Mécanique des fluides.
JACQUES ..... Mathématiques générales.
DUPOUY ..... Physique.
PICHOT ..... Physique.
GAUSSEN ..... Botanique.
CASTÉRAS ..... Géologie.
BEDOS ..... Chimie.
CHALAUD ..... Botanique agricole.
CAPDECOMME ..... Minéralogie.

Professeurs sans chaire :

NOUVEL ..... Zoologie.
DUPIN ..... Electrotechnique.
TEISSIE-SOLIER ..... Electrotechnique.
GALLAIS ..... Chimie.

Maîtres de conférences :

MORQUER ..... Botanique.
RIVALS ..... Agriculture.

Chargé de cours

PALOQUE ..... Astronomie.

Chargé de conférences

DURAND ..... Astronomie.

Sécrétariat :

M. DUCROS ..... Secrétaire

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES PARENTS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548926_0090

A MON MAITRE

M. GEORGES MIGNONAC

Professeur à la Faculté des Sciences,

Directeur de l'Institut de Chimie de Toulouse.

PREMIÈRE THÈSE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES INSECTICIDES ORGANIQUES DE SYNTHÈSE

INTRODUCTION

Nécessité de la lutte contre les insectes.

L'étude systématique des dommages causés au patrimoine humain par les insectes montre combien une lutte rationnelle est nécessaire.

Il n'est besoin que de prendre quelques exemples parmi ces dommages pour le comprendre : en 1935, le *Chemical Trade Journal* [1] calculait que la progéniture d'une mite dévorait 40 kg. de laine par an; de ce fait, en un an, les Etats-Unis perdaient 100 millions de dollars de laine, soit le sixième de la production mondiale.

Rappelons les terribles ravages causés aux plantes cultivées par leurs parasites animaux : Phylloxéra, Doryphore, Sauterelle, etc... En 1935, le Carpocapse cause au verger français une perte de 200 millions de francs [2]. Les pertes dues au Phylloxéra se chiffrent, elles, par milliards.

Les insectes sont même parfois pour l'homme des causes de danger plus immédiat; des recherches ont, en effet, montré que certains insectes, et en particulier certaines espèces de mouches, de moustiques, de poux, sont des véhiculants très actifs de microbes, par exemple les microbes de la malaria, de la maladie du sommeil, de la polyomyélite, du typhus, du paludisme, etc... Par ces transports microbiens naissent et s'étendent les épidémies; la suppression de ces véhiculants peut arriver à juguler le mal, ainsi qu'il fut démontré à Naples, en 1943, où un traitement généralisé de la population au DDT fit rétrograder une épidémie de typhus.

Il est donc de fait que la limitation de ces dommages par la destruction des insectes nuisibles est pour l'homme un impérieux problème.

Méthodes employées.

Les méthodes utilisées pour la destruction des insectes sont nombreuses et de valeurs fort diverses :

1° Méthodes physiques, allant de la plus simple : l'écrasement, à la plus perfectionnée : l'électrocution.

2° Méthodes biologiques, comportant l'emploi d'insectes entomophages : prédateurs ou parasites. Ces procédés nécessitent des études approfondies sur l'élevage ou l'acclimatation de ces insectes. On peut également rattacher à ces méthodes celles qui consistent en la protection et le développement d'autres espèces entomophages, tels certains oiseaux et poissons.

3° Méthodes chimiques : Ces méthodes ont pris ces dernières années un grand développement, par suite de la découverte d'insecticides organiques de synthèse puissants. Elles consistent en l'introduction dans le corps de l'insecte de substances nuisibles à son existence.

On peut provoquer l'introduction de ces substances par trois voies différentes :

— Voie respiratoire (insecticide par inhalation) ;
— Voie buccale (insecticide par ingestion) ;
— Voie lipoïdique (insecticide par contact).

Certains insecticides peuvent même être introduits dans l'organisme simultanément par plusieurs voies différentes; certains poisons par contact, par exemple, sont également des poisons par ingestion.

Ce sont les insecticides par contact qui répondent le mieux aux exigences de la pratique; ils possèdent les applications les plus étendues. Il ne sera examiné dans ce travail que des substances susceptibles de posséder cette dernière propriété.

HISTORIQUE

Les découvertes récentes qui ont permis de mettre au point un certain nombre d'insecticides de synthèse aux effets puissants, tels le DDT, l'HCH, ont marqué une étape nouvelle dans l'histoire des substances à action insecticide. Ces découvertes qui ont commencé à la publication des travaux de P. Laüger, P. Müller et H. Martin [3], en même temps qu'elles apportaient des résultats pratiques intéressants, ouvraient la voie à la recherche rationnelle et raisonnée des relations qui existent entre constitutions et pouvoirs insecticides.

Il faut, en effet, noter que, jusqu'en 1939, aucune règle ne semble avoir été établie qui dirige les chercheurs dans leurs travaux; les constitutions des nombreuses substances présentées comme toxiques par contact sont très variées; peu de ces substances ont pu être retenues en vue d'une exploitation industrielle intensive en raison, le plus fréquemment, d'un prix de revient élevé inhérent à une préparation difficile ou, dans bien des cas, d'une spécificité trop grande pour permettre une utilisation pratique. Les plus employés sont les insecticides naturels, utilisés bien avant que leurs constitutions ne soient établies : la roténone, le pyrèthre, la nicotine.

En 1935, A. Balachowsky et L. Mesnil [4] se plaignent de l'encombrement de la littérature par des relations d'essais et de statistiques concernant des épandages massifs d'insecticides de composition mal définie.

Cependant quelques observations fragmentaires apparais-

sent. La découverte du pouvoir insecticide du dinitrocyclohexylphénol conduit Maïer-Bode [5] à reconnaître la nécessité d'une chaîne aliphatique à plus d'un atome de carbone sur le noyau toxique du dinitrophénol. Des études approfondies sont faites sur les applications de ce composé qui se révèle un bon insecticide par contact et fournit dans bien des cas d'excellents résultats; cependant, sa toxicité vis-à-vis de l'homme, nécessitant des précaution spéciales, telles que le port de masques et de gants, en limite l'emploi.

Mais, en 1939, sont publiés les importants résultats des recherches effectuées au cours de plusieurs années par P. Laüger et ses collaborateurs, et qui ont amené la découverte des propriétés remarquables du dichlorodiphényltrichloréthane ou DDT.

Ces auteurs peuvent, après l'étude rationnelle de nombreux composés, proposer quelques théories. Ils expliquent la propriété insecticide de contact de la façon suivante : un insecticide de contact doit être composé de deux radicaux, l'un amenant la solubilité de l'ensemble de la molécule dans les lipoïdes externes du corps de l'insecte et servant d'introducteur au deuxième radical qui a, lui, les propriétés toxiques. Dans le cas du DDT, la composante de solubilité est, d'après ces auteurs, le radical CCl^3—, que l'on retrouve par exemple dans le chloroforme; la composante toxique est alors le système chlorobenzène condensé.

Etendant cette théorie à d'autres corps possédant un coefficient de Meyer-Overton élevé, c'est-à-dire un pouvoir de solubilisation des graisses élevé, ces auteurs préparent un certain nombre de corps ayant des propriétés insecticides très marquées. Il faut noter cependant quelques exceptions.

Mais les théories exprimées par ces auteurs ne sont pas sans être discutées et même contredites. En effet, pour Martin et Wain [6], le groupement chlorobenzène du DDT est l'introducteur liposoluble du groupement trichloréthanique

dont l'action toxique est due à la facile libération d'HCl dont il est capable.

La découverte de l'acide p-p' dichlorodiphénylacétique dans l'urine de lapin ayant ingéré du DDT, par Stohlman et Smits [7], et l'explication de la formation de cet acide, par White et Sweener [8], supposent de même la libération d'une molécule d'acide chlorhydrique par le groupement trichloréthanique.

De même, P. Müller [9] se propose d'étudier le rapport entre possibilité de libération d'acide chlorhydrique et pouvoir insecticide; il démontre que cette théorie ne peut être retenue car, au cours de l'étude de nombreux corps analogues au DDT, les trop nombreuses exceptions constatées montrent que « l'activité insecticide et la possibilité de libération d'acide chlorhydrique n'agissent pas de façon parallèle ».

Quoiqu'acceptant cette théorie des composantes, Domenjoz [10] ne veut pas limiter chacun de ces pouvoirs à une seule partie de la molécule.

En 1941-1943, A. Dupire [11] d'une part, R. Slade [12] et E. Holmes [13] d'autre part, étudient l'action sur les insectes de l'hexachlorocyclohexane, que nous appellerons souvent l'HCH, et déterminent le pouvoir insecticide remarquable de ce composé. Les études théoriques se poursuivant, la fabrication industrielle est immédiatement entreprise en raison des résultats intéressants fournis par l'HCH.

Cependant la découverte des propriétés insecticides de ce composé fait naître de nouveaux problèmes; A. Dupire établit le premier les différences de pouvoir insecticide des différents stéréo-isomères de l'HCH, et, en 1945, des études approfondies permettent à R. Slade et E. Holmes de faire ressortir le pouvoir insecticide plus marqué de l'isomère γ. Des études sont actuellement en cours qui auraient pour but de montrer le pouvoir encore plus élevé d'un autre stéréo-isomère qui reste jusqu'à présent indéterminé.

Depuis les importantes découvertes du DDT et de l'HCH, les recherches ont été systématisées et rationnalisées, notamment aux Etats-Unis, et ont permis la mise au point de nouveaux composés remarquables.

Pour notre part, nous avons tenté d'apporter une contribution à l'étude des insecticides organiques de synthèse. Nous avons tout d'abord cherché à savoir s'il était possible de prévoir systématiquement une constitution entraînant le pouvoir insecticide : pour cela, nous avons utilisé les connaissances qui avaient déjà été acquises par différents auteurs et les quelques remarques que nous fûmes amenés à faire par nous-mêmes.

Ces constitutions furent établies à partir de quelques fonctions seulement : nous exposerons les raisons qui ont présidé au choix de ces fonctions.

La mise en essai de ces substances sur un insecte test devait nous fixer sur la valeur de leur action insecticide. Les résultats ainsi acquis avec un assez grand nombre de substances préparées rationnellement, devaient servir à apporter quelques données nouvelles permettant d'approcher de plus près de la solution d'un problème dont nous avons montré l'importance.

Nous avons été amenés à préparer ainsi, parmi un certain nombre de substances inefficaces, quelques composés possédant certaines qualités; il nous a été donné notamment de pouvoir faire ressortir la rapidité d'action de certains d'entre eux.

Nous diviserons notre travail en trois parties :

1° La première partie sera consacrée à l'exposé des connaissances actuellement acquises et des théories que nous avons utilisées, et qui ont présidé à l'établissement de la constitution théorique des substances que nous avons préparées.

Nous décrirons ensuite la méthode qui nous a permis d'effectuer des essais de laboratoire sur ces substances.

2° Dans la deuxième partie, nous exposerons l'étude expérimentale de ces produits : cette étude comprendra notamment le mode opératoire utilisé pour leurs préparations et les essais de laboratoire auxquels ils ont été soumis en vue de déterminer leur pouvoir insecticide.

Nous exposerons, lorsque nous rencontrerons le cas, les raisons qui nous ont amenés à préparer des dérivés des composés dont les constitutions avaient été établies dans la première partie. Ces raisons seront, la plupart du temps, motivées par les résultats des essais.

3° La troisième partie comportera la discussion des résultats et les enseignements que nous avons pu en dégager.

Ce travail a été effectué au cours des années 1944 à 1947 au laboratoire de M. le Professeur G. Mignonac, à l'Institut de Chimie de la Faculté des Sciences de Toulouse.

Je me permet d'exprimer à mon Maître, M. Georges Mignonac, Professeur à la Faculté des Sciences, Directeur de l'Institut de Chimie de Toulouse, ma profonde reconnaissance pour les soins constants et les conseils éclairés qu'il n'a cessé de me prodiguer au cours de ces recherches.

J'adresse aussi mes remerciements à M. le Professeur Bedos et à M. le Professeur Triché d'avoir bien voulu s'intéresser à la soutenance de cette thèse.

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE THEORIQUE

Dans cette partie, nous considèrerons successivement :

1° L'établissement de la constitution théorique;

2° La préparation du corps correspondant à cette constitution;

3° La méthode utilisée pour les essais de laboratoire des corps ainsi obtenus.

Détermination de la constitution théorique.

Nous venons d'indiquer l'importance de l'établissement de la constitution d'une substance à propriété insecticide. L'étude de ce problème a été poursuivie au cours de nombreux travaux qui ont conduit dans beaucoup de cas à des résultats satisfaisants. On conçoit cependant qu'il existe encore de nombreuses lacunes et on ne peut pas affirmer que l'on puisse systématiquement établir à l'avance une constitution susceptible d'entraîner des propriétés insecticides. Les résultats acquis permettent cependant d'approcher de la compréhension de certains points de ce problème.

Parmi ces résultats, il convient de citer notamment la théorie des composantes formulée par P. Laüger, P. Müller et H. Martin.

A la suite d'intéressants travaux, ces auteurs ont montré qu'un insecticide de contact doit posséder deux propriétés:

la première est la possibilité de pénétration à l'intérieur du corps de l'insecte; elle est liée à la partie de la molécule possédant une forte affinité pour les lipoïdes externes du corps et qui permet la solubilisation de l'ensemble de la molécule dans ces lipoïdes; le coefficient de Meyer-Overton, c'est-à-dire le coefficient de partage huile-eau, mesure cette affinité.

Mais, pour un insecticide de contact, cette propriété, bien qu'indispensable, n'est pas suffisante : une deuxième est nécessaire, celle de nuire à l'existence de l'insecte jusqu'à en entraîner la mort. Cette dernière propriété est liée à la deuxième partie de la molécule qui est la composante toxique.

Cette théorie permet d'expliquer pourquoi telle série de dérivés d'une même composante soluble n'est pas nécessairement une série d'insecticides, alors que, réciproquement, telle composante toxique, unie à différents résidus, n'entraîne pas obligatoirement la propriété insecticide.

Mais on conçoit que, malgré son intérêt évident, cette théorie puisse laisser subsister quelques lacunes et que certains faits expérimentaux demeurent inexpliqués. P. Laüger et ses collaborateurs citent eux-mêmes les exemples suivants pour illustrer ces difficultés : le cyclopropane, dont le coefficient de Meyer-Overton est supérieur à celui du chloroforme et du diéthyléther est utilisé sur une grande échelle aux Etats-Unis comme anesthésique; sa combinaison avec deux noyaux chlorobenzène jouant le rôle de composante toxique devrait conduire à un insecticide d'une qualité supérieure à celui obtenu dans les mêmes conditions en substituant au cyclopropane le résidu trichloréthanique qui comporte le radical CCl^3— du chloroforme. Mais les résultats obtenus avec le composé cyclopropanique sont inférieurs. Une explication biologique a été donnée de cette anomalie, faisant entrer en ligne de compte les différentes voies empruntées par les deux composés au cours de l'empoisonnement de l'insecte.

La théorie des composantes ne permet pas de donner une explication des différences qu'entraîne la position des substitutions. Dans le cas du DDT, par exemple, tous les isomères n'ont pas, et de loin, la même valeur : le dérivé o-o′ a une action presque nulle alors que la valeur maxima appartient au dérivé p-p′. La théorie que nous venons d'exposer ne peut expliquer ces faits expérimentaux qui se rencontrent dans de très nombreux cas.

Il est difficile de limiter exactement les deux fonctions, soluble et toxique, à une telle partie de la molécule; nous avons vu que, dans le cas du DDT, cette détermination était très discutée. Il apparaît cependant presque certain que le chlorobenzène joue le rôle de toxique, mais il est plus difficile de déterminer le groupement fonctionnel réellement liposoluble de la molécule.

La théorie de la libération de l'acide chlorhydrique a été discutée par son auteur; pour expliquer l'action toxique particulière du DDT, P. Müller a envisagé la facile libération d'acide chlorhydrique dont est capable la chaîne trichloréthanique et a tenté de trouver un rapport entre cette propriété et le pouvoir insecticide; appliquant cette théorie à un grand nombre de dérivés du diphényltrichloréthane, cet auteur a montré que l'on ne pouvait pas établir de parallèle entre ces deux propriétés.

Cette théorie ne pourrait de toute façon être généralisée, car la constitution d'un corps insecticide ne comporte pas nécessairement des halogènes.

Comme nous venons de le voir, l'établissement de la constitution théorique d'un insecticide n'est pas sans présenter des difficultés. Exposons les données qui nous permettent d'aborder ce problème.

Les insecticides que nous considérons sont des insecticides par contact, c'est-à-dire opérant leur action au simple contact du corps de l'insecte. La qualité principale des subs-

tances utilisées dans ce but est donc de pénétrer dans le corps de l'insecte non par des voies habituelles (voies digestives, voies respiratoires), mais par l'enveloppe externe du corps de cet insecte.

C'est le rôle de la composante soluble de permettre cette introduction en provoquant la dissolution de la substance dans les lipoïdes formant cette enveloppe externe et en permettant à la composante toxique, ainsi introduite, d'opérer son action.

Si nous considérons, avec P. Laüger et ses collaborateurs, quelques insecticides par contact naturels, nous remarquons dans leurs constitutions une accumulation de fonctions ayant un fort pouvoir de solubilité entourant une fonction à pouvoir de toxicité. Dans la série des dérivés de la coumarine, ces auteurs ont ainsi pu mettre en évidence le rôle des diverses fonctions lipôsolubles qui entourent la fonction toxique qui est ici le pont γ lactonique.

Comme ces auteurs l'ont proposé, une méthode pour préparer des corps possédant des propriétés insecticides semble donc être de combiner à une ou plusieurs fonctions ayant pouvoir de toxicité, une ou plusieurs fonctions entraînant la liposolubilité.

Le problème qui se pose alors est celui du choix des composantes.

Composante de solubilité.

Son rôle, comme nous l'avons vu, est de permettre l'introduction de la composante toxique à l'intérieur du corps de l'insecte à travers les lipoïdes externes jusqu'au système nerveux. Donc, sa qualité principale est naturellement une forte affinité pour ces lipoïdes, c'est-à-dire un pouvoir de solubilisation des graisses élevé.

Ce pouvoir de solubilisation des graisses se mesure par le coefficient de partage de Meyer-Overton; ces coefficients

sont déterminés entre l'eau et l'huile. Dans leur étude des coefficients de partage des acides barbituriques, TABERN et SHELBERG [14] utilisèrent, par exemple, l'eau distillée et une huile d'olive spécialement purifiée, exempte d'acides gras; des quantités égales de l'huile et d'une solution aqueuse de la substance à étudier étaient agitées plusieurs heures, de façon continue, jusqu'à ce que l'équilibre soit établi; des dosages établissaient les concentrations successives de l'acide dans la solution aqueuse. Le coefficient de partage, k, s'établit alors :

$$\frac{\text{Solubilité dans l'huile}}{\text{Solubilité dans l'eau}} = k$$

Mais la théorie de Meyer-Overton pose que « tous les corps chimiquement indifférents qui sont solubles dans les graisses ou les lipoïdes, agissent comme narcotiques sur le protoplasme vivant. Le degré relatif de l'activité de ces narcotiques dépend de leur affinité pour les substances graisseuses d'une part, et pour les autres constituants du corps d'autre part. Pour mesurer approximativement ce phénomène, on peut déterminer le coefficient de partage de ces substances ».

Or, cette propriété de narcose semble bien être liée à un certain nombre de fonctions, comme nous pouvons nous en convaincre par quelques exemples :

Fonction amine : Par exemple, dérivés de la quinoléine, de la pipéridine, de la pyrazoline, aminoéther de l'acide naphtoïque, de l'acide p-oxybenzoïque, aminocoumarine, alcoylamines de la tétraline, du diphényle, etc...

Fonction éther : Par exemple, diéthyléther, divinyléther, oxyde de phényle, etc...

Fonction hydrure : Par exemple, cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, dérivés des hydronaphtalènes (par exemple : la tétrahydro β naphtylamine), etc...

Fonction éthylénique: Par exemple, éthylène, divinyléther, hexène, propylène, propadiène, trichloréthylène, tétrachloréthylène, etc...

Fonction chlorée : Par exemple, chloroforme, trichloréthylène, tétrachloréthylène, tétrachloréthane, etc...

Le choix de la composante de solubilité peut donc être fixé parmi les fonctions que nous venons de citer. Au cours de notre étude, nous considèrerons successivement des substances comportant des fonctions chlorée, éther et cyclane. Nous considèrerons également quelques esters, mais l'étude de cette fonction ne sera pas développée en raison du peu de succès obtenu dans les cas considérés.

Composante toxique.

Aucune règle n'a été suivie fixant les caractéristiques nécessaires de la composante toxique. Les résidus choisis dans ce but l'ont été soit empiriquement, comme dans le cas du chlorobenzène en raison des bons résultats qu'il a fourni en plusieurs cas, soit systématiquement lorsque nous préparerons avec le cyclohexane une série analogue à celle obtenue par P. Laüger avec le résidu trichloréthanique.

Modifications éventuelles de la constitution.

La constitution théorique étant ainsi déduite par l'union de deux composantes, la substance sera soumise à des essais de laboratoire suivant la méthode que nous exposerons plus loin. Les résultats de ces essais pourront nous conduire à modifier la constitution pour des raisons diverses que nous exposerons quand le cas se présentera; les plus fréquentes de ces raisons seront soit une efficacité trop faible que nous tenterons d'améliorer par le renforcement de l'une des composantes, soit un point d'ébullition trop bas pour être compatible avec un effet durable, et que nous augmenterons par

addition d'un résidu ne devant pas modifier théoriquement les propriétés du composé, mais diminuant sa volatilité.

Composés que nous avons préparés.

Les composés que nous avons préparés sur ces données théoriques sont les suivants :

1° Composés analogues au DDT, possédant le radical CCl_3— comme composante soluble. Dans cette série, de nombreuses substances furent étudiées par P. Laüger, P. Müller et H. Martin et des résultats très intéressants furent obtenus. Il nous a paru intéressant de poursuivre cette étude à certains dérivés du naphtalène; en effet, le naphtalène est toujours utilisé comme insectifuge, encore que sa valeur soit généralement mise en doute à l'heure actuelle. Nous avons également étudié un corps résultant de la nitration du produit de condensation du chloral et du phénol, dont l'efficacité est nulle, en raison des bons résultats qui furent obtenus avec le dinitrocyclohexylphénol où le phénol nitré joue le rôle de composante toxique.

2° Composés possédant la fonction éther comme composante soluble; partant d'un des plus simples des éthers obtenus avec le noyau chlorobenzènique, nous en avons préparé successivement des dérivés pour tenter d'augmenter son pouvoir insecticide tout en diminuant sa volatilité. Il nous a paru ensuite intéressant d'étudier l'action de quelques composés dont les constitutions renferment plusieurs fonctions éther.

3° Composés possédant la fonction ester comme composante soluble; l'étude de ces composés ne fut pas poursuivie en raison du peu de résultats obtenu dans les cas considérés.

4° Composés possédant la fonction cyclane comme composante soluble; après une étude rapide de quelques dérivés halogénés du cyclohexane, nous avons préparé le cyclohexylchlorobenzène et les résultats des essais effectués avec ce

composé nous ont amenés à en étudier quelques dérivés. Poursuivant l'étude des composés cyclohexaniques, nous présenterons ensuite une série de corps possédant quelque analogie avec la série préparée par P. Laüger et ses collaborateurs avec le résidu trichloréthanique, mais dont certains présentent des caractéristiques nouvelles, notamment celle de ne plus posséder d'halogènes.

5° Enfin, nous avons fait quelques essais avec des mélanges complexes résultant de chlorurations prolongées de corps susceptibles de jouer le rôle de composante soluble, la composante toxique étant fournie par le chlore apporté.

PRÉPARATION DES PRODUITS

Tous les produits dont nous parlerons au cours de cet exposé ont été préparés par nous au laboratoire et nous donnerons pour chacun le mode opératoire utilisé : dans certains cas, nous donnerons ce mode opératoire en détail, dans d'autres nous renverrons simplement aux références bibliographiques.

Nous ferons remarquer qu'il n'est pas tenu compte des difficultés de préparation, car le problème a été envisagé d'un unique point de vue théorique.

ESSAIS

Choix d'un insecte test.

Les composés ainsi préparés furent soumis à des essais de laboratoire suivant la méthode que nous exposerons ultérieurement. Comme il ne nous était pas possible d'étudier l'action de ces substances sur un trop grand nombre d'insectes, nous avons effectué ces essais sur un seul insecte test. Nous avons choisi dans ce but la mouche domestique (*Musca Domestica*), en raison d'une part de la facilité de son élevage, d'autre part de sa sensibilité aux poisons de contact.

Cette méthode, qui ne permet pas de vérifier si ces produits exercent ou non une action sélective, est cependant intéressante pour établir des comparaisons fécondes entre les différents résultats. De plus, ces produits furent comparés à un insecticide aux effets éprouvés, en l'espèce le DDT; nous avons ainsi pu établir des échelles d'efficacité et formuler des remarques sur les rapports entre cette efficacité et la constitution. Il convient enfin de noter la constance des résultats observés avec cet insecte; les résultats obtenus ont donc un caractère de facile reproductibilité.

Dispositif expérimental.

Les mouches utilisées pour ces essais provenaient de l'élevage de larves dans une cage de Trouvelot; une porte coulissante permettait de faire passer facilement les insectes de la cage dans la caisse à essais.

Celle-ci, entièrement en verre, était divisée en quatre casiers de 10 cm. × 13 cm. × 13 cm.; une fente dans la partie inférieure de chaque casier permettait d'introduire une plaque de verre, formant le plancher du casier, et sur laquelle était déposé le produit à essayer. Cette position du produit à essayer dans le casier diminue la fréquence des contacts de l'insecte avec le produit, l'insecte s'attachant à circuler surtout sur les parois verticales du casier et notamment sur celle recevant le maximum de lumière.

Marche d'un essai.

On introduisait dans chacun de ces casiers un nombre variable d'insectes, de 30 à 40 environ; une solution dans le benzène de la substance à essayer était finement pulvérisée sur la plaque à essai qui était introduite dans un casier après évaporation du solvant : il convient de laisser évaporer totalement ce solvant, celui-ci pouvant avoir sur l'insecte une action anesthésique passagère.

A chaque essai, la caisse était disposée de la façon suivante :

— Un casier contenant une substance à étudier;

— Un casier propre servant de témoin;

— Un casier contenant une autre substance à étudier;

— Un casier contenant un insecticide aux effets éprouvés servant de comparaison; comme nous l'avons dit, le DDT fut choisi pour ce rôle.

Après chaque essai, les plaques de verre composant les parois des casiers étaient lavées au benzène, puis traitées plusieurs jours à froid par le mélange sulfochromique.

Interprétation des résultats.

Au cours de ces essais, nous avons porté un intérêt plus particulier au délai nécessaire à la chute des insectes, délai qui, pour la majorité des substances essayées, fut trouvé fonction de la concentration.

C'est pourquoi deux séries d'essais furent faites pour chacun des composés :

— L'un, essai A, avec une solution dans le benzène de la substance à essayer pulvérisée sur la plaque d'essai de façon à déposer sur celle-ci de 10 à 15 mmgr. de produit actif (soit environ 0,1 mmgr./cm^2);

— L'autre, essai B, ayant pour but la recherche de la concentration minima nécessaire pour une action encore rapide et définitive.

Deux stades ont été arbitrairement choisis au cours de l'empoisonnement de l'insecte :

— Au premier stade : l'insecte, tombé sur le dos, est agité de violents spasmes; ses ailes battent vigoureusement sans cependant lui permettre de reprendre la position normale sur ses pattes. Il lui est impossible de se déplacer le long des parois sans des chutes fréquentes.

— Au deuxième stade : l'insecte, définitivement sur le dos, est agité d'un trémor qui ne cesse plus. De violents spasmes l'agitent parfois, mais à des intervalles de plus en plus longs.

Cette méthode ne réalise pas exactement les conditions de l'utilisation pratique, mais elle permet d'utiles comparaisons sur les rapidités d'action de chaque composé.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

DERIVES TRICHLORETHANIQUES

De nombreux produits de condensation fournis par les corps possédant le radical trichlorométhylique ont déjà été étudiée. Il convient de citer notamment la série des produits de condensation du chloral avec divers composés aryliques étudiés par P. Laüger. Parmi ceux-ci, fut trouvé un certain nombre de substances possédant des propriétés insecticides remarquables et en particulier le DDT.

Après la découverte de l'action intéressante obtenue avec le DDT, de nombreux chercheurs tentèrent d'améliorer cette action en apportant des modifications à la molécule.

Modifications dans la chaîne : le remplacement de l'hydrogène mobile de la chaîne trichloréthanique entraîne la disparition du pouvoir insecticide. Une chaîne dichloréthanique fournit de faibles résultats et une chaîne monochloréthanique des résultats nuls. Le dérivé à chaîne dichloréthylénique, obtenu par enlèvement d'une molécule d'acide chlorhydrique au DDT, ne possède plus aucun pouvoir insecticide.

Mais la méthode la plus utilisée fut le changement de la composante toxique, tout en conservant la chaîne trichloré-

thanique du DDT. Le Dr Laüger et ses collaborateurs ont ainsi préparé les produits de condensation du chloral avec :

— Le fluorobenzène, le bromobenzène, l'o-nitrochlorobenzène, l'o-chlorotoluène;

— Le toluène, l'éthylbenzène, le propylbenzène, les xylènes;

— Le phénol, l'anisol;

— La tétraline.

Les propriétés insecticides de ces composés sont très variées et ont fait l'objet de nombreux travaux. Le dérivé du fluorobenzène possède l'efficacité maxima; seul, il se montre supérieur au DDT. Sur la mouche ordinaire, les dérivés du toluène, de l'éthylbenzène, de l'o-chlorotoluène, de l'o-xylène et de l'anisol montrent une activité comparable à celle du DDT.

Pour notre part, nous avons étendu cette étude aux carbures aryliques supérieurs, et nous avons en outre tenté de greffer sur la chaîne trichloréthanique le noyau du polynitrophénol.

Dérivé du naphtalène $CCl^3 — CH (C^{10}H^7)^2$.

Nous avons préparé le dérivé trichloréthanique du naphtalène suivant la méthode donnée par Elbs [15], c'est-à-dire en déshydratant au moyen d'acide sulfurique un mélange de chloral et de naphtalène. On obtient ainsi un corps cristallisé fondant à 156°.

Sur la mouche ordinaire, son action est pratiquement nulle, même à concentration élevée; en effet, pour une concentration de 0,1 mmgr./cm^2 en produit actif, on observe les premiers signes d'empoisonnement au bout de trois heures seulement.

Dérivé du bromonaphtalène $CCl^3 — CH (C^{10}H^6Br)^2$.

Nous avons alors étudié le composé analogue obtenu avec

l'α-bromonaphtalène. La même méthode fut utilisée pour le préparer; il se présente sous forme d'un corps cristallisé jaunâtre fondant avec décomposition au delà de 200°.

Son effet est également nul; pour une concentration de 0,04 mmgr./cm², aucune mouche traitée ne montrait de signe d'empoisonnement trois heures après l'introduction de la plaque d'essai.

Remarque sur le pouvoir insecticide du naphtalène.

En 1867, E. Pelouze [16] préconisait l'emploi de la naphtaline pour « préserver les plantes des insectes qu'elle ne détruit pas, mais qu'elle fait fuir »; à la suite de travaux plus récents, S. C. Billings [17] confirma l'inactivité totale du naphtalène sur les insectes; ses qualités insectifuges sont même sérieusement mises en doute actuellement. Il semble d'ailleurs que les quelques résultats positifs obtenus avec le naphtalène soient le fait non du carbure lui-même, mais bien d'impuretés.

Il est donc intéressant de noter que l'inactivité que nous avons constatée dans les deux cas précédents et celle que nous constaterons dans le cas des dérivés cyclohexylé et dicyclohexylé du naphtalène confirment les résultats déjà acquis démontrant l'inactivité de ce carbure comme composante toxique.

Dérivés de l'anthracène et du phénanthrène.

Nous avons également étendu cette étude aux produits de condensation du chloral avec l'anthracène et le phénanthrène. Mais ces condensations nous ont conduits à des substances brunes desquelles il ne nous a pas été possible d'isoler des composés définis.

Notons que les essais que nous avons cependant effectués sur le produit brut, qui est soluble dans le benzène, ont donné dans chacun des cas des résultats nuls.

Dérivé du polynitrophénol.

Les dinitrocrésylates ont été reconnus par GIMINGHAM et TATTERSFIELD [18] comme des insecticides de contact ayant l'avantage marqué d'un pouvoir ovicide élevé; de même, le dérivé dinitré du cyclohexylphénol a un pouvoir insecticide suffisant pour justifier une production industrielle qui reste encore élevée.

Ces remarques nous ont conduits à soumettre à une nitration poussée le produit de condensation du chloral et du phénol, dont la valeur insecticide est nulle. Le mode opératoire utilisé fut le suivant : 10 gr. de p-p′ dioxydiphényltrichloréthane ont été dissous dans 60 gr. d'acide sulfurique ordinaire; puis on a versé en refroidissant 50 gr. d'acide nitrique concentré. Le produit de la nitration est un corps jaune brun, mélange de plusieurs constituants indéterminés. Il a été utilisé brut et n'a montré qu'une efficacité très faible, bien que supérieure à celle du p-p′ dioxydiphényltrichloréthane : en effet, pour une concentration de 0,5 mmgr.-cm^2, le premier stade n'a été obtenu qu'au bout de deux heures et, vingt-quatre heures après, 60 % seulement des insectes étaient morts.

Devant ce faible résultat, il ne nous a pas paru nécessaire de poursuivre la séparation et l'identification des constituants du mélange.

DERIVES D'ETHERS

La fonction éther dans la chimie des insecticides.

Les éthers à condensation en carbone peu élevée sont doués de propriétés anesthésiantes vis-à-vis des organismes à sang chaud. Ces propriétés sont utilisées couramment dans le cas du diéthyléther, par exemple, qui possède un coefficient de Meyer-Overton élevé (4,5 à 18°).

Ces propriétés peuvent être accrues par la présence dans la molécule de fonctions possédant elles-mêmes des propriétés identiques, des liaisons non saturées par exemple; le divinyléther a sur l'homme un pouvoir anesthésiant sept fois plus élevé que le diéthyléther.

La fonction éther, jouant le rôle de composante soluble, se retrouve dans nombre d'insecticides naturels: P. Laüger et ses collaborateurs l'ont retrouvée, par exemple, dans les composés naturels dérivés de la coumarine extraits de certains ombellifères et notamment de l'angélique; ils ont fait remarquer l'accroissement du pouvoir insecticide en fonction de l'accumulation des fonctions éther dans la molécule.

En effet, si l'on considère, par exemple, la coumarine d'une part et la peucédanine, l'oxypeucédanine, l'alloimpératorine et l'impératorine d'autre part, on remarque, comme l'on fait les auteurs précités :

1° La coumarine possède un pont lactonique à l'exclusion de toute autre fonction : sa toxicité est très faible.

2° Les autres composés considérés possèdent ce même pont lactonique entouré de fonctions ayant une forte affinité pour les lipoïdes, telles que chaînes non saturées et surtout

fonctions éther : leur toxicité est beaucoup plus élevée que celle de la coumarine.

La *peucédanine* ou méthoxy 6 isopropyl 7 furocoumarine possède une fonction méthyléther et si, comme l'ont indiqué P. Laüger et ses collaborateurs, l'on ouvre par la pensée le cycle furanique, une fonction isopropyléther.

L'*oxypeucédanine* ou 2'3' oxyde de 2' méthylbutanoxy 5 furocoumarine comporte de même une fonction éther et une fonction oxyde d'éthylène; et, si l'on ouvre le cycle furanique, comme dans le cas précédent, on fait apparaître une deuxième fonction éther.

L'*alloimpératorine* ou 2' méthyl 2' butényl 5 méthoxy 9 furocoumarine : on note dans ce composé une fonction éther et une chaîne non saturée : l'ouverture théorique du cycle furanique fournit une deuxième fonction éther.

L'*impératorine* ou 2' méthyl 2' buténoxy 9 furocoumarine possède les mêmes caractéristiques que le corps précédent.

D'autre part, la réunion d'une fonction éther et d'un ou plusieurs noyaux chlorobenzène toxique a permis à P. Laüger et ses collaborateurs de préparer un certain nombre de composés possédant des propriétés insecticides intéressantes.

Ce sont ces diverses remarques qui nous ont conduits à préparer les éthers que nous allons citer et à étudier l'action de ces éthers sur la mouche domestique.

A) COMPOSÉS COMPORTANT UNE SEULE FONCTION ÉTHER

P-chlorobenzylméthyléther : $C^6H^4Cl — CH^2 — O — CH^3$.

Nous avons pu constater la rapidité de l'action d'un des plus simples des éthers obtenus avec le noyau chlorobenzénique : le p-chlorobenzylméthyléther.

Préparation : Celui-ci est préparé facilement en faisant bouillir quelques minutes un mélange équimoléculaire de bromure de p-chlorobenzyle et de méthylate de sodium dans l'alcool méthylique. C'est un liquide incolore, d'odeur agréable, bouillant à 86°/12 mm.

Essais : Son action se rapproche davantage d'une action d'anesthésie que d'une action insecticide véritable. En effet, des essais répétés ont montré que la chute de tous les insectes était pratiquement immédiate jusqu'à et y compris une concentration de 0,04 mmgr./cm² en produit actif. Pour une concentration de 0,07 mmgr./cm² de la plaque d'essai, par exemple, la chute immédiate est suivie du premier stade en cinq minutes puis du deuxième en dix minutes. Cependant, les insectes reprennent leur activité peu à peu, sauf un faible nombre (environ 20 %). Ce nombre d'insectes définitivement atteint peut d'ailleurs varier avec la concentration utilisée: en effet, pour une concentration élevée de l'ordre de 0,1 mmgr./cm², l'effet est définitif pour l'ensemble des insectes traités.

Remarque : Il est d'ailleurs remarquable qu'une action semblable est relevée dans le cas de certains insecticides naturels: le pyrèthre, par exemple, n'opère à faible concentration qu'une action anesthésiante assez rapide, « initial knock down », mais non définitive pour un nombre d'insectes variant avec la concentration. Cette propriété est utilisée dans le mélange pyrèthre-DDT, où les actions anesthésique du pyrèthre et mortelle du DDT se complètent utilement sans interruption visible.

Autre remarque : Il faut enfin noter que, pour la concentration minima pour un effet rapide, soit environ 0,04 mmgr.-cm², la plaque d'essai a repris son poids initial deux heures après la pulvérisation du produit; celui-ci s'est donc complètement évaporé; son activité a évidemment disparu, car

le dispositif utilisé permet l'aération permanente de la caisse à essais, donc l'impossibilité d'une action insecticide par inhalation du produit essayé.

P-chlorobenzylcyclohexyléther :

$C^6H^4Cl — CH^2 — O — C^6H^{11}$.

Dans le double but de diminuer la volatilité du p-chlorobenzylméthyléther et d'augmenter la valeur de la composante de solubilité de ce corps, nous avons préparé le p-chlorobenzylcyclohexyléther, le remplacement d'un CH^3 — par un radical hexahydrophénylique devant augmenter l'affinité pour les lipoïdes de la fonction éther.

Préparation : Ce corps a été préparé par la même méthode que le précédent, mais une ébullition plus prolongée est nécessaire, en raison de la réactivité plus faible du cyclohexanolate de sodium. C'est un liquide incolore, d'odeur faible, sirupeux. Il bout à 168°/15 mm.

Essais : Pour ce composé, nous retrouvons les propriétés du corps précédent, mais légèrement atténuées : ici encore, il faut noter deux actions différentes suivant la concentration : au cours des essais effectués avec une concentration voisine de 0,07 mmgr./cm^2, on note la chute immédiate, le premier stade en dix minutes, le deuxième stade en quinze minutes. L'action est donc légèrement moins rapide que dans le cas du p-chlorobenzylméthyléther : mais, pour la concentration envisagée, elle est définitive pour tous les insectes, ce qui n'est pas le cas pour le corps précédent.

La deuxième action est obtenue avec une concentration voisine de 0,04 mmgr./cm^2; c'est le minimum de concentration pour une chute rapide : mais ici les insectes reprennent leur activité, sauf un certain nombre pour lequel cet effet est définitif, comme dans le cas précédent. A concen-

tration inférieure à 0,04 mmgr./cm², l'effet est excessivement lent et n'intéresse que peu d'insectes.

Résultats : Il faut donc remarquer pour le p-chlorobenzylcyclohexyléther une atténuation de l'action proprement anesthésiante et une légère augmentation de l'action proprement insecticide par rapport au p-chlorobenzylméthyléther; l'action est plus lente mais plus complète.

Monoéther p-chlorophénylique du glycol :

$C^6H^4Cl — O — CH^2 — CH^2OH$.

Une autre méthode pour élever le point d'ébullition du p-chlorophénylméthyléther, mais sans cette fois augmenter la condensation en carbone de la molécule, fut l'addition d'une fonction alcool primaire : le corps préparé sur ces données est le monoéther p-chlorophénylique du glycol.

Préparation : On peut le préparer en faisant bouillir quelques minutes un mélange équimoléculaire de monochlorohydrine du glycol et de p-chlorophénate de potassium : à la distillation, on recueille le monoéther à 127°/5 mm. C'est un liquide incolore, huileux, inodore.

Essais : Les essais montrent que la fonction alcool diminue fortement la rapidité de l'action, mais donne à celle-ci un caractère plus durable. En effet, pour une concentration de 0,046 mmgr./cm², le premier stade est obtenu au bout de cinquante minutes seulement : de plus, on ne constate la mort de 80 % des insectes qu'au bout de vingt-quatre heures.

Résultats : La fonction éther dans ce cas ne peut donc opérer son action d'anesthésie rapide comme on l'observe dans le cas des éthers étudiés précédemment, mais l'action

proprement insecticide est plus marquée que dans le cas du p-chlorobenzylméthyléther : elle se rapproche davantage de celle constatée dans le cas du p-chlorobenzylcyclohexyléther, mais n'est cependant pas aussi efficace puisque ne portant que sur 80 % des insectes.

Cet effet lent peut-être retrouvé sur de nouvelle mouches douze heures après l'introduction de la plaque alors que dans le cas du p-chlorobenzylméthyléther, l'évaporation de 5 mmgr. de produit mis en œuvre ne demandait que deux heures pour être totale.

Chloruration du monoéther p-chlorophénylique du glycol.

Signalons en passant le corps obtenu en apportant du chlore à la molécule du monoéther p-chlorophénylique du glycol par une chloruration directe de cinq heures à 60° : c'est un corps bien cristallisé, fusible à 119-120°, contenant 50 % de chlore. Sa constitution n'a pu être établie et nous n'avons pas poussé plus avant son étude en raison de sa faible action sur la mouche.

P-chlorophénylcyclohexyléther : $C^6H^4Cl — O — C^6H^{11}$.

Nous citerons plus loin, au cours de l'étude de quelques dérivés cyclohexylaryliques, les intéressantes propriétés du p-chlorophénylcyclohexyléther.

Résultats : Ici, l'action anesthésique de l'éther est maintenue intégrale jusqu'à la concentration de 0,038 mmgr./cm², soit 5 mmgr. sur la plaque d'essai, puisque pour cette concentration le premier stade est atteint en 10 minutes : de plus, l'action est presque complète puisque 75 % des insectes succombent en douze heures.

xyléther qui comporte un résidu de chaîne méthanique dans

Il faut remarquer que la valeur du p-chlorophénylcyclohexyléther est supérieure à celle du p-chlorobenzylcyclohe-

la partie de la molécule susceptible d'entraîner la liposolubilité.

B) Composés
comportant plusieurs fonctions éther.

L'accumulation de fonctions éther dans la molécule doit entraîner une augmentation du pouvoir de liposolubilité; cependant, dans les cas que nous avons considérés, cette accumulation ne s'est pas traduite par une augmentation parallèle de l'efficacité insecticide.

Diéther p-chlorophénylique du glycol :

$C^6H^4Cl — O — CH^2 — CH^2 — O — C^6H^4Cl$.

Le premier corps étudié dans cette série est le diéther p-chlorophénylique du glycol : la chaîne se compose donc de deux atomes de carbone et de deux fonctions éther.

Préparation : Ce composé a été préparé de la même manière que le monoéther étudié précédemment, en faisant bouillir plusieurs heures un mélange de dichloréthane symétrique et de p-chlorophénate de potassium. C'est un corps qui cristallise en fines aiguilles blanches, fusibles à 126-7°.

Essais : Cependant la création de cette seconde fonction éther p-chlorophénylique sur la molécule du monoéther change le mode d'action de celui-ci : l'action d'anesthésie rapide du p-chlorobenzylméthyléther, déjà fortement diminuée dans le cas du monoéther, semble avoir ici complètement disparu. En effet, pour une concentration de 0,023 mmgr./cm^2, ce n'est qu'au bout de deux heures que l'on commence à observer chez certains insectes les effets correspondant au premier stade, et quarante-huit heures sont nécessaires pour obtenir la mort de tous les insectes.

Un essai effectué avec une concentration de 0,1 mmgr./cm² ne conduit pas à de meilleurs résultats : donc, cette augmentation importante de la concentration n'a pas d'effets marqués que sur le résultat définitif.

αα′ bis (p-chlorophényl) glycérinéther :

$C^6H^4Cl — O — CH^2 — CHOH — CH^2 — O — C^6H^4Cl$.

Le corps suivant préparé dans cette série possède, en plus des deux fonctions éther du précédent, une fonction alcool primaire : c'est le αα′ bis (p-chlorophényl) glycérinéther.

Préparation : On peut le préparer par deux méthodes : suivant le procédé donné par Rössing [19], en faisant bouillir un mélange de deux molécules de p-chlorophénate de sodium et d'une molécule de αα′ dichlorhydrine de la glycérine, ou bien, en opérant comme l'indique Lindemann [20], en faisant réagir le p-chlorophénol sur l'épichlorhydrine de la glycérine. C'est un corps bien cristallisé, distillant sans décomposition à 233-5°/3 mm; il fond à 84°.

Essais : Les essais effectués sur ce corps n'ont donné que des résultats peu intéressants : en effet, pour un poids de produit actif de 9 mmgr. sur la plaque d'essai, soit une concentration de 0,06 mmgr./cm², 40 % seulement des insectes traités furent trouvés morts au bout de vingt-quatre heures. On n'observe pas l'action rapide que l'on pouvait attendre de la présence des deux fonctions éther.

Bis (p-chlorophényl oxéthyl) formacétal :

$C^6H^4Cl - O - CH^2 - CH^2 - O - CH^2 - O - CH^2 - CH^2 - O - C^6H^4Cl$.

Augmentant encore le nombre des fonctions éther dans la molécule, nous avons alors préparé le bis (p-chlorophényl oxéthyl) formacétal. Il se compose d'une chaîne à cinq ato-

mes de carbone, possédant quatre fonctions éther et de deux noyaux chlorobenzéniques.

Préparation : Nous l'avons préparé de la façon suivante: une ébullition de quelques minutes d'un mélange équimoléculaire de monochlorhydrine de glycol et de p-chlorophénate de potassium nous a fourni, comme nous l'avons vu, le monoéther p-chlorophénylique du glycol. Celui-ci a été ensuite condensé avec le formol en présence de chlorure d'aluminium.

Mode opératoire : 20 grammes du monoéther sont mélangés avec 6 grammes de polyoxyméthylène : on ajoute peu à peu 3 grammes de chlorure d'aluminium anhydre et fraîchement préparé. Si la réaction ne s'amorce pas, on chauffe légèrement au bain-marie : la réaction se déclanche soudain avec fort échauffement et dégagement d'acide chlorhydrique. Après un repos de douze heures, on traite à l'eau glacée, extrait à l'éther, sèche et distille. Le bis (p-chlorophényl oxéthyl) formacétal distille sans décomposition à 227-9°/2 mm.: c'est un solide blanc bien cristallisé, fondant à 62°. Il est soluble dans l'éther, le benzène et l'alcool bouillant.

Dosage du chlore : Trouvé : 19,8 % et 20,4 %.
Calculé pour $C^{17}H^{18}O^4Cl^2$: 20 %.

Essais : Sa valeur insecticide est très faible : au cours de plusieurs essais, un assez faible pourcentage (30 à 40 % des insectes traités), qui ne semble pas fonction de la concentration, a été trouvé mort au bout de vingt-quatre heures.

C) Remarques sur l'action des ethers.

Au cours des essais effectués sur les divers éthers considérés, nous avons pu remarquer deux modes d'action différents :

— Tout d'abord, *une action d'anesthésie rapide;* ce type d'action est semblable à celui qui est propre aux éthers qui ne possèdent aucune fonction toxique (le diéthyléther, par exemple). Si cette action est unique, l'insecte se remet en un temps plus ou moins long et reprend une activité totale ou partielle suivant la concentration employée.

— Cette action est suivie dans certains cas *d'une action mortelle proprement dite;* ici également, le nombre d'insectes qui succombent est souvent fonction de la concentration en produit actif utilisée.

Considérons les éthers dont nous venons d'étudier l'action et tentons de dégager dans cette action les deux modes que nous venons de citer :

1° Dans le cas du p-chlorobenzylméthyléther, l'action d'anesthésie, c'est-à-dire le premier mode d'action, est effective pour l'ensemble des insectes traités; mais le pourcentage des insectes pour lesquels cette action est définitive est fortement influencé, comme nous l'avons vu, par la concentration. La concentration nécessaire pour obtenir un effet léthal complet est trop élevée pour pouvoir être retenue.

2° Dans le cas du p-chlorobenzylcyclohexyléther, la rapidité de la première action, c'est-à-dire de l'action d'anesthésie, est inférieure à celle de l'éther précédent : la rapidité d'action du p-chlorobenzylméthyléther est donc diminuée par le remplacement du CH^3 — par un radical hexahydrophénylique. Cependant, l'action mortelle proprement dite

porte dans ce cas, ainsi que nous avons pu le constater, sur un plus grand nombre d'insectes que dans le cas précédent.

3° Il en est de même dans le cas du monoéther p-chlorophénylique du glycol.

4° Mais la meilleure action est celle que nous avons constatée dans le cas du p-chlorophénylcyclohexyl éther : ici l'action d'anesthésie est effective pour l'ensemble des insectes traités; de plus l'action mortelle est assez satisfaisante pour une concentration qui n'est pas prohibitive.

5° Les trois polyéthers solides que nous avons envisagés ont montré par contre un processus d'action très différent de celui observé dans le cas des quelques monoéthers liquides que nous avons considérés; l'action d'anesthésie rapide a ici complètement disparu : il ne subsiste qu'un très faible pouvoir insecticide à effet lent et incomplet. L'influence de la concentration est minime; nous avons montré par contre combien était primordiale cette influence dans les quatre premiers cas envisagés : les différences de concentration permettaient, en effet, de passer de l'effet nul à l'effet optimum, soit chute rapide et mort s'ensuivant rapidement.

Nous pouvons également faire une autre remarque sur l'action des éthers que nous avons étudiés : les concentrations nécessaires pour un effet rapide et définitif à la fois sont, dans les cas que nous avons considérés, assez élevées. De plus, la volatilité des quatre premiers composés étudiés a pour conséquence une atténuation et une disparition rapide de l'effet constaté. Nous retrouverons de semblables caractéristiques dans le cas de certains composés cyclohexylaryliques que nous étudierons ultérieurement.

Remarquons qu'à la suite de nombreux travaux, il a été démontré par différents auteurs que l'influence de la con-

Les acides correspondants sont sans action sur la mouche: il est intéressant de noter que cette inactivité est comparable à celle constatée par WHITE et SWEENER [8] dans le cas de l'acide bis (p-chlorophényl) acétique.

Donc, dans les cas considérés, aucune des combinaisons substituées de l'acétate d'éthyle n'a fourni de bons résultats; nous n'avons pas poursuivi cette étude en raison du peu de valeur montrée par cette composante soluble.

DERIVES CYCLANIQUES

Sous ce titre, nous allons étudier quelques composés dont la constitution, déduite théoriquement par les méthodes que nous avons indiquées dans la première partie, comporte la fonction cyclane comme composante soluble.

La fonction cyclane, jouant ce rôle de composante soluble, se retrouve dans nombre d'insecticides naturels (roténone, pyréthrines, nicotine, etc...) et de synthèse (cyclohexyldinitrophénol, etc...). De même, le cyclopropane a fourni, en condensation avec le chlorobenzène, un insecticide de valeur comparable à celle du DDT. A cette série, on peut même rattacher le produit obtenu par Breakey et Miller [23], résultant de la chloruration du naphtalène, et qui reçut le nom d'Halowax : mais ce produit fut reconnu par la suite comme d'assez faible valeur.

Dans les travaux que nous allons exposer, nous avons uni à cette fonction cyclane entraînant la solubilisation, une composante toxique qui provoquera l'empoisonnement de l'insecte. Nous avons choisi pour cette dernière soit un halogène, soit un résidu arylique.

A) CYCLANES HALOGENES

1° Dérivés halogènes du cyclohexane.

Nous avons étudié dans ce chapitre l'action de quelques dérivés halogénés du cyclohexane. Parmi ceux-ci, l'hexachlorocyclohexane a déjà été remarqué pour son pouvoir insec-

ticide élevé; des études ultérieures permirent d'attribuer cette propriété à l'isomère γ.

Remarque sur l'hexachlorocyclohexane : Nous avons remarqué, et il nous a paru intéressant de le rapporter ici, que la théorie de P. Müller s'applique à ce composé: en effet, l'hexachlorocyclohexane, ou, comme nous l'appellerons souvent pour simplifier, l'HCH, a la faculté de libérer facilement, en présence de bases, trois molécules d'acide chlorhydrique pour donner un mélange de 1-3-5, 1-2-3 et surtout 1-2-4 trichlorobenzènes. Or, les essais que nous avons faits avec ce mélange des trois trichlorobenzènes ont montré que ceux-ci agissent sur la mouche domestique comme anesthésiants et, si la concentration est suffisante, leur action peut devenir mortelle. Cette action est comparable à celle du 1-2 dibromocyclohexane que nous étudierons plus loin.

On peut donc supposer que, dans l'HCH, c'est la libération d'acide chlorhydrique qui provoque la mort de l'insecte, après introduction dans son corps de la substance grâce aux propriétés anesthésiantes élevées, c'est-à-dire au fort pouvoir de dissolution des lipoïdes, du mélange des trois trichlorobenzènes.

Après cette remarque, considérons les produits que nous avons étudiés au cours de nos travaux. Nous nous sommes attachés à étudier systématiquement quelques dérivés halogénés du cyclohexane : nous avons fait porter cette étude sur quelques dérivés simples : monochloro et monobromo cyclohexane, dichloro 1-2 et dibromo 1-2 cyclohexane.

Nous avons remarqué que tous ces composés présentent sur la mouche une action d'anesthésie rapide et, si la concentration est suffisante, cette action peut devenir mortelle. Néanmoins, dans la plupart des cas, cette concentration nécessaire pour obtenir un effet léthal complet est trop élevée pour pouvoir être retenue.

1-2 *dibromocyclohexane :* Au cours de cette étude, il nous a été donné de remarquer la rapidité d'action du 1-2 dibromocyclohexane, que nous appellerons pour simplifier le 1-2 DB.

En effet, au cours des essais effectués avec ce produit, le premier stade a été obtenu presque immédiatement, puis, rapidement, le deuxième stade. Cependant, cet effet n'est, pour un nombre d'insecte variant avec la concentration, qu'un effet d'anesthésie passagère : si la concentration est élevée (environ 0,1 mmgr./cm^2), cet effet est définitif pour tous les insectes.

Cette propriété trouve une utilisation intéressante dans l'emploi du 1-2 DB comme « activateur » d'insecticides aux effets reconnus mais lents. Des essais effectués sur la mouche avec des mélanges à proportions égales de DDT ou d'HCH d'une part, et de 1-2 DB d'autre part, celui-ci étant même à une concentration insuffisante pour provoquer un effet mortel, ont donné les résultats suivants :

1° La chute de l'insecte est obtenue dans les trois à cinq minutes qui suivent le contact : cette chute est imputable à l'action anesthésiante rapide du 1-2 DB.

2° L'insecte « vrai » peut ainsi opérer son action propre d'empoisonnement sur l'insecte anesthésié. On ne remarque aucun arrêt apparent dans la progression de l'empoisonnement.

Ces résultats se traduisent par une chute spectaculaire de l'insecte dans les trois à cinq minutes qui suivent le contact, chute qui est définitive.

Mais l'effet du 1-2 DB n'est pas durable en raison de la volatilité de ce composé: en effet, vingt-quatre heures après la pulvérisation, aucune odeur de 1-2 DB ne peut plus être perçue et l'effet est réduit à la seule action de l'insecticide « vrai ».

Cet effet peut-être prolongé par l'addition au mélange de

substaces qui adsorbent la solution et en retardent l'évaporation : nous avons ainsi réussi à prolonger durant vingt-quatre heures l'action intégrale d'un mélange de DDT et de 1-2 DB en l'additionnant de bentonite.

2° Dérivés halogènes des hydronaphtalènes.

Après l'étude de quelques dérivés halogénés du cyclohexane, il nous a paru intéressant d'étudier quelques dérivés halogénés des hydronaphtalènes.

Tétrabromure de 1-4 *dibromonaphtalène.*

Ce composé a été obtenu par la méthode donnée par Guareschi [24], par bromuration du 1-4 dibromonaphtalène : c'est un corps bien cristallisé, mélange de deux isomères. Son effet sur la mouche est très lent et nécessite une concentration prohibitive.

Produit de chloruration de la décaline.

Nous avons obtenu ce produit par la méthode suivante : la décaline commerciale, rectifiée, est soumise à l'action prolongée du chlore tant que l'on constate un dégagement d'acide chlorhydrique : on augmente progressivement la température au cours de l'opération jusqu'à atteindre 100° ; le produit de la chloruration se présente alors comme une pâte visqueuse, incristallisable. Il se décompose à la distillation avec dégagement d'acide chlorhydrique.

Les essais A et B n'ont donné que de très faibles résultats : ici encore, la concentration nécessaire pour obtenir le premier stade, même au bout d'une heure, est trop élevée pour que cette substance puisse être retenue.

B) DERIVES ARYLCYCLOHEXANIQUES

Le cyclohexane, dans ces diverses combinaisons halogénées, semble donc donner de bons résultats en tant que composante soluble. Il nous a paru intéressant de le combiner avec des résidus aryliques susceptibles de posséder un pouvoir toxique, et en premier lieu avec le chlorobenzène qui a donné de bons résultats en combinaison dans le DDT. Etendant plus loin cette étude, nous avons alors préparé avec les résidus cyclohexyl et dicyclohexyl la série que P. Laüger et ses collaborateurs ont étudiée avec le résidu trichloréthanique.

Préparation de ces dérivés.

Le problème est donc de faire entrer le résidu cyclohexylique dans une combinaison avec un résidu arylique. Mais le cyclohexane, chimiquement peu actif, ne se prête pas à une telle condensation. La réaction générale découverte par Friedel et Crafts s'applique aux dérivés halogénés cyclaniques et de nombreux dérivés de la série arylcyclohexanique ont été préparés ainsi. En 1928, D. Bodroux [25] a montré que dans cette réaction le cyclohexène pouvait remplacer avantageusement les dérivés monohalogénés du cyclohexane : il a été amené à préparer ainsi avec de bons rendements de nombreux composés arylcyclohexanique que la difficulté de préparation laissait au rang de curiosités de laboratoire.

Cependant, nous avons remarqué qu'il n'était pas nécessaire d'utiliser le cyclohexène, produit de déshydratation du

cyclohexanol : en effet, dans certaines conditions, le cyclohexanol fournit les mêmes dérivés avec des rendements souvent supérieurs. Le mode opératoire est le suivant :

Mode opératoire : On verse une partie de chlorure d'aluminium anhydre et fraîchement préparé dans trois parties de dérivé arylique refroidi à l'eau glacée et énergiquement agité. Ce dérivé arylique est dissous, si besoin est, dans son poids de sulfure de carbone, au préalable distillé sur chlorure d'aluminium. Puis on ajoute par petites portions une partie de cyclohexanol : lorsque la concentration en cyclohexanol est suffisante, la réaction se déclanche, parfois brusquement, avec une forte élévation de la température et un dégagement abondant d'acide chlorhydrique. Après cessation du dégagement d'acide chlorhydrique, on introduit à nouveau du chlorure d'aluminium jusqu'à arrêt définitif du dégagement gazeux. La quantité totale de chlorure d'aluminium employée, représente environ une fois et demie le poids de cyclohexanol mis en œuvre. Après deux heures d'agitation à la température ambiante, on décompose dans l'eau glacée, extrait à l'éther, sèche, chasse l'éther et distille sous pression réduite.

1° CYCLOHEXYLCHLOROBENZENE

$C^6H^4Cl — C^6H^{11}$

Préparation :

Nous avons utilisé pour cette préparation la méthode que nous venons d'exposer : au cours de plusieurs opérations, nous avons atteint le rendement de 85 % en produit brut. A la distillation, le cyclohexylchlorobenzène est recueilli à 138°/12 mm.

Dosage du chlore : Trouvé : 18,5 % et 19,0 %.
Calculé pour $C^{12}H^{15}Cl$: 18,3 %.

C'est vraisemblablement un mélange d'isomères : en oxy-

dant par le permanganate de potassium en solution aqueuse nous avons obtenu notamment un acide qui, après plusieurs cristallisations, fournit au bloc Maquenne un point de fusion de 240° : il s'agit donc de l'acide p-chlorobenzoïque qui fond à 243°.

Essais.

Nous avons alors étudié l'action du cyclohexylchlorobenzène sur la mouche.

A la concentration de 14 mmgr. sur la plaque d'essai, soit environ 0,1 mmgr. par centimètre carré de la plaque d'essai, le premier stade est obtenu au bout de trois minutes pour un certain nombre d'insectes : au bout de sept minutes, tous les insectes sont au premier stade, et, environ douze minutes après l'introduction de la plaque, au deuxième stade. L'effet est donc remarquablement rapide : il est de plus définitif car la mort survient pour tous les insectes dans l'heure qui suit.

La concentration minima pour obtenir une chute rapide a été trouvée de 4,5 mmgr. de cyclohexylchlorobenzène sur la plaque d'essai, soit 0,03 mmgr./cm^2. Cependant, cet effet n'est alors pas définitif pour tous les insectes : il n'est de plus pas durable en raison de la volatilité du produit : en effet, vingt-quatre heures après, la même plaque d'essai ne permet d'atteindre le premier stade qu'en trente minutes et pour un certain pourcentage d'insectes seulement : la mort n'est observée que pour un faible nombre de ceux-ci.

Le cyclohexylchlorobenzène montre donc des propriétés insecticides assez intéressantes.

Comparaison des effets respectifs du cyclohexylchlorobenzène et du DDT.

Des essais ont été effectués sur un nombre égal de mouches pour comparer les rapidités d'action du cyclohexylchlorobenzène et du DDT.

A une concentration élevée de l'ordre de 0,1 mmgr./cm² de la plaque d'essai (essai A), le premier stade est obtenu pour le cyclohexylchlorobenzène dans les trois à cinq minutes qui suivent le contact alors qu'il faut attendre une vingtaine de minutes dans le cas du DDT. Dans les deux cas, le deuxième stade suit rapidement et la mort est observée pour tous les insectes.

A cette concentration, le cyclohexylchlorobenzène fait donc preuve d'une rapidité d'action bien supérieure à celle du DDT. Mais cette rapidité d'action est incompatible avec la durée de cette action : tandis que le DDT peut conserver son entière efficacité pendant plusieurs mois, si aucune substance étrangère ne vient le recouvrir, le cyclohexylchlorobenzène voit son efficacité diminuer rapidement en raison de l'évaporation du produit : cette évaporation est totale pour les quantités indiquées en quarante-huit heures environ.

A une concentration plus faible (0,015 mmgr./cm², soit 2 mmgr. sur la plaque d'essai), le cyclohexylchlorobenzène agit, ici encore, plus rapidement que le DDT : quatre minutes après le contact, certaines mouches donnent déjà des signes d'empoisonnement et en trente-cinq minutes elles ont toutes atteint le premier stade; avec le DDT, en opérant dans les mêmes conditions, les premiers signes d'empoisonnement sont constatés au bout de vingt minutes et il faut quarante-cinq minutes pour que tous les insectes aient atteint le premier stade. Cependant, l'effet du DDT est définitif et total en une heure trente minutes alors que, dans le cas du cyclohexylchlorobenzène, quatre mouches sur les trente traitées ont survécu. On se trouve donc ici à la limite de concentration du cyclohexylchlorobenzène pour un effet encore rapide, bien que partiellement incomplet alors que, dans le cas du DDT, cette concentration peut encore être largement diminuée sans porter préjudice à l'efficacité finale de l'action.

2° Dérivés du cyclohexylchlorobenzene.

Nous avons alors essayé de modifier la molécule du cyclohexylchlorobenzène dans le double but de renforcer le pouvoir insecticide et d'augmenter le poids moléculaire pour diminuer la volatilité et assurer ainsi la constance de ce pouvoir. Deux voies ont été suivies :

1° Renforcement de la composante toxique;
2° Renforcement de la composante soluble.

A) **Renforcement de la composante toxique.**

Chloruration du cyclohexylchlorobenzène.

La première méthode utilisée dans le but que nous venons de fixer fut l'apport de chlore à la molécule par chloruration directe.

Mode opératoire : Un courant de chlore sec est envoyé dans 40 grammes de cyclohexylchlorobenzène. L'opération est conduite sous les rayons solaires. La température s'élève dès le début et des torrents d'acide chlorhydrique se dégagent : au bout de cinq heures, la température est redevenue normale et l'acide chlorhydrique ne se dégage plus. Après lavage à la soude diluée, nous avons distillé : la distillation sous pression normale entraîne la décomposition rapide du produit avec dégagement d'acide chlorhydrique. Il en est de même au cours de la distillation sous 30 mm. Cependant, en opérant à la pression de 2 mm., la distillation est très régulière et on ne note pas de décomposition : le produit de la chloruration distille entre 140°/2 mm. et 180°/2 mm. Après plusieurs rectifications, la majeure partie (environ 70 %) est recueillie entre 170° et 175°/2 mm.

Etude de la fraction 170-5°/2 *mm.*

Nous avons tout d'abord effectué un dosage de chlore sur cette fraction.

Dosage du chlore : Trouvé : 39,8 % et 39,6 %.
Calculé pour $C^{12}H^{13}Cl^3$: 40,2 %.

Le dosage correspond donc au corps obtenu par fixation de deux atomes de chlore sur la molécule du cyclohexylchlorobenzène.

Il nous a paru intéressant d'étudier la position de ces deux atomes de chlore dans la molécule ; si l'on traite le produit de la chloruration par la potasse alcoolique, le chlore fixé sur le noyau cyclohexanique sera éliminé sous forme d'acide chlorhydrique avec création d'une double liaison, alors que le chlore fixé sur le noyau benzénique ne subira aucune transformation. Après une ébullition de deux heures dans la potasse alcoolique, la fraction 170-5°/2 mm. a fourni le dosage de chlore suivant :

Dosage du chlore : Trouvé : 30,7 % et 30,4 %.
Calculé pour $C^{12}H^{12}Cl^2$: 31,2 %.

Ce dosage correspond exactement à l'enlèvement d'un atome de chlore par rapport au produit de chloruration du cyclohexylchlorobenzène. De plus, l'existence d'une double liaison ainsi formée est mise en évidence par la décoloration d'une solution de brome dans le tétrachlorure de carbone. On peut donc déduire de ces essais le résultat suivant : au cours de la chloruration du cyclohexylchlorobenzène, menée dans les conditions citées, un atome de chlore se fixe sur le noyau benzénique et un atome sur le noyau cyclohexanique.

Nous avons cherché à connaître la position de l'atome de chlore fixé sur le noyau benzénique ; pour cela, nous avons oxydé la fraction 170-5°/2 mm. par le permanganate de potassium en solution aqueuse. L'acide ainsi formé par oxydation du noyau cyclohexanique fond après recristallisation dans l'eau bouillante à 153°.

Dosage du chlore : Trouvé : 35,85 %.
Calculé pour $C^7H^4O^2Cl^2$: 37,1 %.

Cet acide peut donc être identifié avec l'acide 2-4 dichlorobenzoïque.

La fraction du produit résultant de la chloruration du cyclohexylchlorobenzène qui distille à 170-5°/2 mm. peut donc être identifiée comme le chlorocyclohexyl 1 dichloro 2-4 benzène, $C^6H^{10}Cl$ — $C^6H^3Cl^2$. Nous n'avons pas déterminé la position de l'atome de chlore fixé sur le noyau cyclohexanique.

Le produit résultant du traitement du chlorocyclohexyl 1 dichloro 2-4 benzène par la potasse alcoolique est donc le cyclohexènyl 1 dichloro 2-4 benzène, C^6H^9 — $C^6H^3Cl^2$.

Essais : Cependant l'accroissement de la valeur insecticide ne correspond pas à l'accroissement de la teneur en chlore de la molécule. La valeur du chlorocyclohexyl 1 dichloro 2-4 benzène est même très inférieure à celle du cyclohexylchlorobenzène. Seule l'augmentation de la durée de l'effet est obtenue en raison de l'élévation du point d'ébullition.

Une action analogue est obtenue avec le cyclohexényl 1 dichloro 2-4 benzène.

Ce résultat ne doit pas surprendre : on peut, en effet, citer des cas de composés se comportant de la même manière. En effet, considérons un dérivé devant son pouvoir insecticide à deux noyaux chlorobenzène; prenons par exemple le DDT et la p-p′ dichlorodiphénylsulfone qui, bien qu'ayant un mode d'action différent, sont tous deux insecticides. Si l'on substitue par apport de chlore en ortho ou meta l'un des noyaux de ces composés, le pouvoir insecticide est diminué, et, si l'on substitue les deux noyaux, le pouvoir insecticide peut même disparaître malgré la présence constante des deux substituants chlorés en p-p′.

Par exemple : la p-p′ dichlorodiphénylsulfone possède une bonne efficacité; mais la p-m-p′ ou la p-o-p′ trichlorodiphénylsulfone voient déjà leur pouvoir diminué et la p-m-p′-m′

tétrachlorodiphénylsulfone est sans action. Quant aux dérivés chlorés de la diphénylsulfone non-substitués en p-p', ils sont également sans efficacité. Nous trouvons donc là un cas caractéristique de diminution du pouvoir insecticide et même de disparition de ce pouvoir par substitution en ortho ou meta d'un corps substitué en para efficace.

Des cas semblables peuvent être remarqués parmi les dérivés du DDT : le dérivé m-m' dinitré du DDT, par exemple, a perdu toute efficacité.

Bromuration du cyclohexylchlorobenzène.

Après l'essai de chloruration du cyclohexylchlorobenzène, il paraissait intéressant de tenter la bromuration de ce corps. La bromuration du cyclohexylbenzène, dans les conditions décrites par D. Bodroux (5 grammes de cyclohexylbenzène dissous dans 100 grammes de brome contenant du bromure d'aluminium) a fourni de l'hexabromobenzène et du bromure de cyclohexyle. Nous avons cependant tenté de ne pas pousser la bromuration jusqu'à la rupture de la molécule : pour ce faire, nous avons employé le mode opératoire suivant :

Mode opératoire : 20 grammes de brome sont versés goutte à goutte dans 17 grammes de cyclohexylchlorobenzène, sous les rayons solaires et en refroidissant dans la glace. L'acide bromhydrique se dégage abondamment. Cependant, à la distillation, il ne nous a pas été possible de retirer du mélange brun un corps défini, ce mélange se décomposant à la chaleur, même sous 2 mm., avec départ d'acide bromhydrique.

Essais : Ce mélange est sans action sur la mouche à la concentration de 0,04 mmgr./cm^2.

Dichlorodiphénylcyclohexane.

Un autre moyen employé pour le renforcement de la composante toxique fut l'introduction d'une nouvelle molécule

de chlorobenzène dans la molécule du cyclohexylchlorobenzène. Nous avons préparé ainsi le bis (p-chlorophényl) 1-2 cyclohexane, $C^6H^9 = (C^6H^4Cl)^2$.

Mode opératoire : 7 grammes de dichloro 1-2 cyclohexane sont versés peu à peu dans 20 grammes de chlorobenzène additionnés de 10 grammes de chlorure d'aluminium. Lorsque le dégagement d'acide chlorhydrique se ralentit, on chauffe au bain-marie pendant une heure; après traitement à l'eau glacée et extraction à l'éther, on distille : le bis (p-chlorophényl) 1-2 cyclohexane bout à 213-5°/3 mm.

Dosage du chlore : Trouvé : 21,9 % et 22,5 %.
Calculé pour $C^{18}H^{13}Cl^2$: 23,3 %.

Cette préparation a été effectuée également à partir du dibromo 1-2 cyclohexane, en utilisant la même méthode.

Essais : Contrairement à la théorie qui voudrait que le maximum d'efficacité appartînt au dérivé possédant deux noyaux chlorobenzénique, le bis (p-chlorophényl) 1-2 cyclohexane a une action presque nulle. Cette action est même inférieure à celle du dicyclohexylchlorobenzène, que nous étudierons plus loin.

B) **Renforcement de la composante soluble.**

Ces divers procédés du renforcement de la composante toxique ne nous ayant pas permis d'améliorer la valeur insecticide du cyclohexychlorobenzène, nous avons alors essayé de modifier la composante de solubilité de ce corps dans le but d'augmenter son affinité pour les lipoïdes. Pour ce faire, nous avons introduit une composante soluble supplémentaire sous la forme d'une nouvelle fonction susceptible d'augmenter cette affinité.

Dicyclohexylchlorobenzène.

La première modification apportée dans ce but est l'introduction dans la molécule du cyclohexylchlorobenzène d'un

deuxième noyau cyclohexanique : le corps essayé est le dicyclohexyl 2-4 chloro 1 benzène, $(C^6H^{11})^2 = C^6H^3Cl$. Il se rencontre dans les queues de distillation du cyclohexylchlorobenzène; les proportions de dérivé dicyclohexylé formé peuvent être augmentées par l'élévation de la température et l'augmentation des quantités de chlorure d'aluminium et de cyclohexanol employées. C'est un corps incolore, rougissant rapidement à la lumière : il bout à 175°/2 mm.

Dosage du chlore : Trouvé : 12,0 %.
Calculé pour $C^{18}H^{25}Cl$: 12,8 %.

Essais : L'action de ce composé sur la mouche est lente et son effet est faible.

Introduction d'une fonction éther dans la molécule du cyclohexylchlorobenzène.

L'introduction d'une fonction éther dans la molécule du cyclohexylchlorobenzène amène une certaine augmentation de l'effet insecticide. Cependant la constance et la durée de cet effet sont, ici encore, limitées par l'évaporation rapide du produit. Le cyclohexyl p-chlorophényléther, $C^6H^4Cl — O — C^6H^{11}$, que nous avons préparé et qui se présente sous forme d'un liquide incolore et d'odeur agréable a, en effet, un point d'ébullition relativement peu élevé : il bout à 152-4°/12 mm.

Préparation : Ce corps peut-être préparé par une ébullition de plusieurs heures d'un mélange équimoléculaire de chlorure de cyclohexyle et de p-chlorophénate de potassium. Cependant, au cours de plusieurs opérations, nous n'avons pu dépasser le rendement de 35 %. Notons également que le p-chlorophénylcyclohexyléther se forme avec d'autres composés et avec un rendement d'environ 15 % en faisant réagir le cyclohexanol sur le p-chlorophénol en présence de chlorure d'aluminium.

Essais : Le p-chlorophénylcyclohexyléther a sur la mouche domestique un effet comparable à celui du cyclohexylchlorobenzène, mais plus rapide. A concentration égale, soit 14 mmgr. de produit actif sur la plaque d'essai, le premier stade a été obtenu pour tous les insectes traités en cinq minutes pour le cyclohexylchlorobenzène et en deux minutes seulement pour le p-chlorophénylcyclohexyléther.

La concentration minima pour obtenir la chute rapide de tous les insectes a été trouvée de 4,5 mmgr. pour le premier corps et de 4 mmgr. (soit seulement 0,028 mmgr./cm^2) pour le second; le premier stade est alors obtenu respectivement en quinze minutes et en dix minutes pour tous les insectes. Cependant, cet effet n'est définitif que pour 65 % environ : en effet, au bout de douze heures, certains d'entre eux manifestent encore quelques mouvements des pattes.

Cyclopentylchlorobenzène.

Nous avons essayé un composé analogue au cyclohexylchlorobenzène mais de poids moléculaire plus faible, car renfermant le noyau du cyclopentane comme composante soluble.

La préparation de celui-ci a été conduite d'une manière analogue à celle du précédent en remplaçant le cyclohexanol par le cyclopentanol, lui-même obtenu par hydrogénation de la cyclopentanone. Le cyclopentylchlorobenzène, C^6H^4Cl — C^5H^9, bout à 128°/15 mm.

Son action sur la mouche est en tous points identique à celle du cyclohexylchlorobenzène.

Octylchlorobenzène et dioctylchlorobenzène.

Nous avons voulu étudier ensuite le pouvoir insecticide du corps obtenu par ouverture du cycle saturé du cyclohexylchlorobenzène. Mais, n'ayant pu préparer l'hexylchlorobenzène dont la structure correspond à la constitution ainsi éta-

blie théoriquement, nous avons étudié l'octylchlorobenzène, C^6H^4Cl — $(CH^2)^7$ — CH^3, dont la chaîne comporte deux atomes de carbone supplémentaires.

Ce corps est obtenu par condensation de l'octène 1 avec le chlorobenzène en présence de chlorure d'aluminium. C'est un liquide incolore, bouillant à 150°/15 mm.

La distillation sous pression réduite de résidu nous a permis d'isoler un composé possédant la constitution d'un dioctylchlorobenzène, bouillant à 200-10°/15 mm.

L'octylchlorobenzène a une action analogue à celle du cyclohexylchlorobenzène, mais moins marquée.

Le dioctylchlorobenzène, comme son similaire le dicyclohexylchlorobenzène, est presque sans action sur la mouche.

3° Autres dérivés cyclohexylaryliques.

A la suite des études effectuées sur le DDT, le Dr Laüger et ses collaborateurs ont indiqué qu'un moyen pour établir de nouvelles formules d'insecticides synthétiques de contact était le suivant: on combine à un résidu montrant une forte affinité pour les lipoïdes un second résidu susceptible d'avoir à l'intérieur du corps de l'insecte une action nuisible à l'existence de celui-ci.

Le résidu trichloréthanique ayant donné avec le résidu chlorobenzène vénéneux les résultats intéressants que l'on connait (DDT), ses auteurs le combinèrent à divers autres résidus susceptibles de conférer la toxicité. Ainsi furent préparés les produits de condensation du chloral avec :

— Le fluorobenzène, le bromobenzène, les chlorotoluènes, l'o-chloronitrobenzène.

— Le toluène, l'éthylbenzène, le propylbenzène, les xylènes.

— Le phénol, l'anisol.

— La tétraline.

Les valeurs insecticides de ces différents composés sont, comme nous l'avons vu, fort diverses. Le fluorobenzène a le maximum de pouvoir : le DDT a une action intéressante sur la mouche, ainsi que les dérivés du toluène, de l'éthylbenzène, de l'anisol, de l'o-xylène et de l'o-chlorotoluène.

Nous avons suivi un raisonnement analogue à partir du cyclohexylchlorobenzène : nous avons, en effet, montré que la combinaison du chlorobenzène avec le résidu hexahydrophénylique fournissait un composé au pouvoir insecticide présentant certaines qualités. A ce résidu hexahydrophénylique se rattache également le produit qui correspond à la substitution de six atomes d'hydrogène par le chlore : c'est-à-dire l'hexachlorocyclohexane dont les propriétés remarquables ont été étudiées au cours de nombreux travaux.

C'est ce qui nous a conduits à préparer les produits de condensation du cyclohexane avec des résidus susceptibles de jouer le rôle de composante toxique. Dans la série inaugurée par le cyclohexylchlorobenzène, nous avons préparé les produits de condensation du cyclohexanol avec :

— Le bromobenzène, l'o-chlorotoluène, le p-chlorotoluène.

— Le toluène, l'éthylbenzène, un mélange technique de xylènes, le m-xylène.

— L'anisol, le p-chlorophénol.

— Le naphtalène, le tétrahydronaphtalène.

Essais: A notre connaissance, l'action insecticide des substances que nous venons d'énumérer, n'avait pas été examinée : nous avons effectué des essais sur les deux séries de composés suivants :

1° Les dérivés cyclohexylés.

2° Les dérivés dicyclohexylés.

Dérivés cyclohexylés.

Nous avons fait tout d'abord l'essai A qui a été positif pour tous ces dérivés, sauf le dérivé du naphtalène. Puis

nous avons cherché la concentration minima nécessaire pour un effet encore rapide et définitif (essai B).

Voici les résultats qui ont été obtenus. Nous renverrons, pour certains, à des pages précédentes où ces résultats ont déjà été exposés.

Cyclohexylchlorobenzène : Voir plus haut l'étude de ce composé.

Cyclohexylbromobenzène : Résultats légèrement inférieurs à ceux du précédent.

Cyclohexylméthylbenzène : A la concentration de 0,04 mmgr. par cm², effet assez rapide (50 % des mouches traitées au deuxième stade au bout de vingt minutes), mais définitif seulement pour la moitié des insectes environ.

Cyclohexyléthylbenzène : Résultats inférieurs à ceux du composé précédent.

Cyclohexyl p-chlorotoluène : Activité comparable à celle du cyclohexylchlorobenzène.

Cyclohexyl o-chlorotoluène : Activité légèrement inférieure à celle du précédent.

Cyclohexyl m-diméthylbenzène et dérivé obtenu avec le mélange des xylènes : Ces composés ont fourni les meilleurs résultats, à peu près identiques dans chaque cas.

Cyclohexylanisol : Les résultats obtenus avec ce composé sont comparables à ceux du cyclohexyltoluène.

Cyclohexyl p-chlorophényléther : Voir précédemment l'étude de ce composé.

Cyclohexylnaphtalène : Les résultats obtenus sont nuls, même à concentration élevée.

Cyclohexyltétrahydronaphtalène : Activité supérieure à celle du corps précédent, mais restant faible.

Dérivés dicyclohexylés.

Leur action est très différente de celle des composés précédents. En aucun des cas considérés, une action intéres-

sante n'a pu être observée : l'action de ces composés est à peu près identique dans chaque cas; comme nous l'avons fait remarquer dans le cas du dicyclohexylchlorobenzène, elle est à peu près nulle : le premier stade n'est atteint qu'en deux ou trois heures pour un certain nombre d'insectes seulement et un effet définitif n'intéresse en vingt-quatre heures que de 50 à 60 % des insectes.

Résultats.

Caractère commun : Les composés cyclohexylés que nous venons de considérer ont une action à peu près semblable, le dérivé du naptalène mis à part. Leur caractéristique principale est une action généralement rapide sur la mouche, assez différente de celle des composés trichloréthaniques, action qui reste fortement influencée par la concentration en produit actif.

Cette action a peu de durée en raison de l'état liquide, donc des points d'ébullition relativement bas, de ces composés. Néanmoins, cet état liquide à température normale facilite un contact intime avec les pattes de l'insecte.

Caractères particuliers : Il faut cependant remarquer quelques différences dans la rapidité et surtout dans l'issue définitive de leurs actions respectives.

La meilleure action a été obtenue avec le dérivé préparé à partir du mélange des xylènes; pour une concentration de 1 mmgr. de produit actif sur la plaque d'essai, soit seulement 77/10.000^{e} de mmgr./cm^2, certaines mouches montrent des signes d'empoisonnement quatre minutes après l'introduction de la plaque, et, dix minutes après cette introduction, le deuxième stade est atteint par tous les insectes. Cependant, cet effet n'est pas définitif car, cinq heures après, un tiers des mouches environ fait à nouveau preuve d'activité.

A la concentration de 4 mmgr. sur la plaque d'essai, soit

0,03 mmgr./cm^2, cet effet est définitif pour l'ensemble des insectes.

Mais, ici encore, cet effet n'est pas durable et disparaît quelques heures après la pulvérisation, car la plaque d'essai reprend rapidement son poids initial en raison de l'évaporation totale du produit mis en œuvre.

Il est intéressant de remarquer que l'action que nous venons de décrire est le fait d'un carbure, c'est-à-dire d'un corps ne possédant aucune des fonctions toxiques que l'on rencontre dans les insecticides déjà connus, telles qu'halogènes, ponts lactoniques, etc...

Le p-chlorophénylcyclohexyléther vient ensuite, fournissant les résultats que nous avons déjà exposés. Dans les conditions où nous nous sommes placés, les activités de ces deux composés sont comparables et très voisines, et il est difficile d'établir un classement.

Les dérivés des deux chlorotoluènes considérés ont une activité du même ordre que celle du cyclohexylchlorobenzène, avec une légère supériorité d'action pour le dérivé du p-chlorotoluène.

La substitution bromée conduit à des résultats inférieurs à ceux fournis par la substitution chlorée.

Si l'on remplace les halogènes par le groupement méthylé, l'action du dérivé ainsi obtenu se situe entre les actions respectives du dérivé chloré et du dérivé bromé.

D'autre part, si l'on remplace le CH^3 — par une chaîne plus longue (cas du dérivé de l'éthylbenzène), on remarque une diminution de l'activité.

Nous pouvons donc classer l'activité des substituants dans l'ordre suivant : Cl — CH^3 — Br et C^2H^5 —.

L'étude des composés trichloréthaniques (série du DDT) a conduit P. Laüger et ses collaborateurs à des résultats analogues.

Le remplacement du noyau benzénique par un noyau naphtalénique nous a conduit, comme dans le cas du dinaphtyltrichloréthane, à un composé inactif : ce qui nous permet de confirmer l'inefficacité du naphtalène comme composante toxique.

Mais le cyclohexyltétrahydronaphtalène montre une action qui, bien qu'assez peu marquée, est supérieure à celle de son similaire trichloréthanique. Et, par contre, le cyclohexylanisol n'a pas une activité comparable à celle de son similaire trichloréthanique.

Ces résultats montrent qu'une interaction, une résonance peut s'établir au cours de la juxtaposition des deux composantes dans une même molécule.

Il est donc difficile d'établir un parallèle direct entre les composés cyclohexaniques et les composés trichloréthaniques correspondants en raison, comme nous l'avons fait remarquer, de la non-similitude de leurs actions respectives d'une part, et des différences constatées dans les résultats d'autre part.

Préparations.

Nous donnerons ici les préparations des composés dont nous venons d'étudier l'action sur la mouche, car il nous a paru intéressant de citer les quelques constantes nouvelles que nous avons recueillies au cours de ces préparations.

La préparation de ces composés a été menée avec une méthode analogue à celle utilisée dans le cas du cyclohexylchlorobenzène.

Cyclohexylbromobenzène, $C^6H^4Br - C^6H^{11}$, *et dicyclohexylbromobenzène,* $C^6H^3Br = (C^6H^{11})^2$: La condensation du cyclohexanol et du bromobenzène s'opère dans les mêmes conditions que dans le cas du chlorobenzène : cependant, le

rendement en produit brut est légèrement inférieur. Le cyclohexylbromobenzène distille à 143°/10 mm. A 220-25°/10 mm., distille un corps possédant la constitution d'un dicyclohexylbromobenzène.

Cyclohexyltoluène, $CH^3 — C^6H^4 — C^6H^{11}$, *dicyclohexyltoluène*, $CH^3 — C^6H^3 = (C^6H^{11})^2$: Le cyclohexyltoluène a été décrit par D. Bodroux; il bout à 125-7°/19 mm. Nous avons pu, par une distillation du résidu sous un vide plus poussé, isoler un corps possédant la constitution d'un dicyclohexyltoluène, bouillant à 180-2°/4 mm.

Cyclohexyl p-chlorotoluène, $CH^3 — C^6H^3Cl — C^6H^{11}$, *dicyclohexyl p-chlorotoluène*, $CH^3 — C^6H^2Cl = (C^6H^{11})^2$: Le p-chlorotoluène a été préparé par la méthode de Sandmeyer à partir de la p-toluidine. Sa condensation avec le cyclohexanol en présence de chlorure d'aluminium, nous a fourni un cyclohexyl p-chlorotoluène bouillant à 123-5°/2 mm. La distillation du résidu nous a donné un corps qui a distillé à 190-200°/2 mm. et dont le dosage de chlore correspond à un dicyclohexyl p-chlorotoluène.

Dosage du chlore : Trouvé : 12,11 %.
Calculé pour $C^{19}H^{27}Cl$: 12,2 %.

Dans un mélange à volumes égaux d'alcool et de benzène, ce dicyclohexyl p-chlorotoluène a cristallisé en prismes incolores fondant à 133-4°.

Cyclohexyl o-chlorotoluène, $CH^3 — C^6H^3Cl — C^6H^{11}$, *dicyclohexyl o-chlorotoluène*, $CH^3 — C^6H^2Cl = (C^6H^{11})^2$: L'o-chlorotoluène a été préparé par la même méthode que le dérivé para, à partir de l'o-toluidine. Nous avons pu, en condensant l'o-chlorotoluène avec le cyclohexanol obtenir un composé à la constitution d'un cyclohexylchlorotoluène qui distille à 138-142°/7 mm. : c'est un lique rougeâtre, odorant.

Le résidu distille à 185-90°/2 mm. : le dosage de chlore de cette fraction correspond à la constitution d'un dicyclohexylchlorotoluène.

Cyclohexyléthylbenzène, $C^2H^5 — C^6H^4 — C^6H^{11}$, *dicyclohexyléthylbenzène*, $C^2H^5 — C^6H^3 = (C^6H^{11})^2$: Nous avons obtenu un cyclohexyléthylbenzène qui bout à 150-2°/19 mm. et un dicyclohexyléthylbenzène bouillant à 180-5°/2 mm.

Cyclohexyldiméthylbenzène, $(CH^3)^2 = C^6H^3 — C^6H^{11}$, *dicyclohexyldiméthylbenzène*, $(CH^3)^2 = C^6H^2 = (C^6H^{11})^2$: La condensation du cyclohexanol et du xylène technique fournit, dans les conditions que nous avons exposées précédemment, un mélange de cyclohexyldiméthylbenzènes distillant de 120 à 130°/5 mm. Du résidu, nous avons pu extraire un corps qui, après dissolution à chaud dans le mélange alcool-benzène, a cristallisé en aiguilles incolores, fusibles à 156° : on peut donc identifier ce composé comme le dicyclohexyl p-diméthylbenzène décrit par D. Bodroux.

Cyclohexyl m-xylène $(CH^3)^2 = C^6H^3 — C^6H^{11}$: Nous avons obtenu un cyclohexyl m-xylène analogue à celui décrit par D. Bodroux et distillant à 125-8°/6 mm. et des goudrons indistillables.

Cyclohexylméthoxybenzène, $CH^3O — C^6H^4 — C^6H^{11}$, *dicyclohexylméthoxybenzène*, $CH^3O — C^6H^3 = (C^6H^{11})^2$: Le cyclohexylméthoxybenzène décrit par D. Bodroux fut obtenu, bouillant à 112-5°/4 mm. De plus, après une distillation dans le vide, nous avons pu isoler un dicyclohexylanisol bouillant à 183-5°/5 mm.

Condensation du cyclohexanol et du p-chlorophénol : Cette condensation n'a pas conduit au cyclohexyl p-chlorophénol, $HO — C^6H^3Cl — C^6H^{11}$, mais au p-chlorophénylcyclohexyléther, $C^6H^4Cl — O — C^6H^{11}$, bouillant à 137-8°/

3 mm. et à un résidu goudronneux d'où il ne nous a pas été possible d'isoler un composé défini.

Cyclohexylnaphtalène, $C^{10}H^{7}$ — $C^{6}H^{11}$, *dicyclohexylnaphtalène,* $C^{10}H^{6} = (C^{6}H^{11})^{2}$: Le mélange des deux cyclohexylnaphtalènes tels qu'ils se forment au cours de cette réaction, comme l'a montré D. Bodroux, fut utilisé brut. Des essais furent faits également sur le dicyclohexylnaphtalène formant la queue de la distillation.

Cyclohexyltétrahydronaphtalène, $C^{10}H^{11}$ — $C^{6}H^{11}$: Ici encore, le produit de la condensation est un mélange qui fut étudié par D. Bodroux, où domine le β-cyclohexyltétrahydronaphtalène.

AUTRES COMPOSES

Produits de chloruration.

La substitution de six atomes d'hydrogène de la molécule du cyclohexane par du chlore a fourni un mélange à fort pouvoir insecticide, dû d'ailleurs principalement à l'un des constituants de ce mélange : le γ hexachlorocyclohexane.

Nous avons, de même, soumis à des chlorurations directes quelques composés susceptibles de jouer le rôle de composantes solubles : la chloruration de la dicyclohexylamine et de la phényléthylamine nous ayant conduits à des mélanges goudronneux, indistillables, et de pouvoir insecticide presque nul, nous avons soumis à la chloruration le furfurol. Nous avons fait barboter un courant de chlore sec dans du furfurol refroidi par la glace; l'acide chlorhydrique commence à se dégager immédiatement et la température s'élève; après avoir laissé la température s'élever pendant dix heures, nous avons chauffé progressivement pendant dix nouvelles heures jusqu'à 200°. Le produit de la chloruration, qui semble très complexe, distille de 80 à 140°/5 mm.; le résidu, rouge sombre, se prend en masse.

Ce produit brut a une action assez marquée à la concentration de 0,1 mmgr./cm^2 de la plaque d'essai; le premier stade est atteint par tous les insectes en vingt-cinq minutes; il faut cependant une heure et trente minutes pour atteindre le deuxième stade et tous les insectes sont trouvés morts au bout de deux heures.

A une concentration plus faible, soit 0,03 mmgr./cm^2, une action assez intéressante est encore observée : deux heures

sont cependant nécessaires pour que tous les insectes soient sur le dos et incapables d'un mouvement ordonné : ce stade se conserve assez longtemps puisque, douze heures après, les deux tiers seulement des insectes ont succombé; les autres, sur le dos, ne présentent que des mouvements désordonnés des pattes et des sursauts convulsifs.

p-p'-dicyanediphényle, $N \equiv C - C^6H^4 - C^6H^4 - C \equiv N$, *et naphtoquinone,* $C^{10}H^4O^2$: A titre d'indications, nous mentionnons en outre quelques essais effectués avec le p-p'-dicyanediphényle et la naphtoquinone.

Dans le but de nous rendre compte de l'intérêt de la substitution — C ≡ N, nous avons effectué des essais avec le p-p'-dicyanediphényle; ce composé a été préparé par la méthode de SANDMEYER, à partir de la benzidine. L'action de contact de ce corps sur la mouche est nulle.

Nous avons de même examiné le pouvoir insecticide de la naphtoquinone et nous avons trouvé que l'action de ce composé était également nulle.

TROISIÈME PARTIE

QUELQUES REMARQUES SUR LES RAPPORTS ENTRE CONSTITUTIONS ET POUVOIRS INSECTICIDES

P. Müller avait déjà observé « combien il est difficile d'établir des relations entre constitutions et pouvoirs insecticides ». Les diverses études que nous avons effectuées sur de nombreux composés aux constitutions variées nous ont montré le bien-fondé de cette manière de voir : la théorie des composantes, dont nous avons cependant dit l'intérêt, n'est pas, par exemple, sans présenter des lacunes.

En particulier, cette théorie laisse dans l'ombre l'influence du rapport des concentrations moléculaires de chacune des composantes et les phénomènes de résonance qu'est susceptible de provoquer la juxtaposition de ces composantes dans une même molécule.

Quelques remarques peuvent être faites sur le premier point.

Remarque sur l'influence du rapport des concentrations moléculaires des deux composantes.

Considérons quelques insecticides organiques possédant

pour composante toxique un ou plusieurs noyaux aromatiques et, plus particulièrement, un ou plusieurs noyaux chlorobenzène : le maximum de pouvoir semble appartenir au composé possédant deux noyaux chlorobenzène.

Mais en examinant l'action sur la mouche, nous avons remarqué qu'avec les composés possédant un seul moyen chlorobenzène et un noyau différent, on atteint à une efficacité presque égale à celle des composés possédant deux noyaux chlorobenzène.

Si nous examinons la série des dérivés du diphényltrichloréthane, préparée et étudiée par P. Laüger et ses collaborateurs, nous pouvons faire la remarque suivante : les dérivés substitués mixtes du diphényltrichloréthane qui possèdent une substitution p-chlorée dans un noyau et une substitution différente dans l'autre noyau, fournissent des résultats comparables à ceux obtenus avec le dérivé qui possède une substitution p-chlorée dans chacun des noyaux, en l'espèce le DDT.

Si l'on introduit cette substitution différente dans chacun des noyaux du diphényltrichloréthane, la combinaison ainsi formée peut être efficace ou peut être sans action.

Dans la série des dérivés préparés par P. Laüger et ses collaborateurs, nous rencontrons par exemple dans le premier cas les dérivés bis (p-méthyl), bis (p-éthyl) ou bis (p-m-diméthyl) substitués du diphényltrichloréthane qui sont aussi efficaces que le DDT. Dans le second cas, les dérivés bis (p-propyl) ou bis (m-chloro) substitués dont l'efficacité est très faible.

Or, nous avons remarqué que les dérivés mixtes du diphényltrichloréthane comprenant un noyau p-chloré d'une part et d'autre part un noyau appartenant à l'un ou l'autre des cas que nous venons de considérer sont presqu'aussi efficaces que le DDT.

Cela montre en premier lieu l'importance du noyau p-chloré et cela semblerait montrer également que cette substitution suffit pour entraîner l'efficacité quel que soit le second noyau qui entre dans la combinaison où ce noyau p-chloré se trouve.

Il faut cependant noter une exception : le dérivé p-chloro o'-chloro substitué du diphényltrichloréthane reste peu efficace malgré la présence d'un noyau p-chlorobenzénique.

Dans le cas de la diphénylsulfone, on retrouve les mêmes faits expérimentaux, encore que le mode d'action de ce composé soit différent de celui du DDT.

En conclusion, il faut donc noter que, si l'efficacité maxima appartient au dérivé p-p'-dichloro disubstitué, le dérivé mono p-chlorosubstitué a une efficacité souvent presque égale.

Nous avons tenté de préciser ce point en cherchant le rapport entre l'efficacité et le nombre des noyaux chlorobenzéniques dans la molécule; pour ce faire, nous avons été amenés à faire varier ce nombre autour d'une même composante soluble.

1° Nous avons tout d'abord choisi l'éthylène, qui a un coefficient de Meyer-Overton élevé (de l'ordre de 13 à 18°). Mais les dérivés bis (p-chlorophényl) et tétra (p-chlorophényl) substitués de l'éthylène que nous avons étudiés se sont révélés sans action sur la mouche.

2° La difficulté de préparation ne nous a pas permis d'étudier les dérivés mono (p-chlorophényl) et tri (p-chlorophényl) substitués de l'$\alpha\alpha\alpha$ trichloréthane.

3° Nous avons choisi le tétrachlorure de carbone, dont le pouvoir de liposolubilité est très élevé et nous avons étudié

ses dérivés mono, bi et tri (p-chlorophényl) substitués (1).

Les actions de ces trois composés ne sont pas semblables et nous retrouvons ici les différences que nous avons constatées entre les actions des dérivés cyclohexaniques que nous avons préparés et celles des dérivés analogues de la série trichloréthanique de LAÜGER.

1° Le *p-chlorophényl trichlorométhane* a sur la mouche une action analogue à celle que nous avons observée dans le cas des trois premiers éthers que nous avons étudiés et dans le cas de certains dérivés monocyclohexaniques que nous avons préparés : c'est-à-dire, brièvement, une action d'anesthésie rapide qui nécessite une assez forte concentration pour devenir mortelle.

2° Le *bis* (*p-chlorophényl*) *dichlorométhane* a une action comparable à celle du DDT, encore que légèrement moins rapide. En effet, pour une concentration de 0,038 mmgr./cm², bien que les premiers signes d'empoisonnement apparaissent chez certaines mouches sept minutes après le contact, il faut attendre une heure trente minutes pour constater la mort de tous les insectes.

Notons, à titre d'indication, que des essais nous ont permis de constater l'inactivité totale du carbure correspondant, le bis (p-chlorophényl) méthane, $(C^6H^4Cl)^2 = CH^2$.

3° Quant au *tri* (*p-chlorophényl*) *monochlorométhane*, son action est fortement diminuée par rapport à celle des précédents et rappelle plutôt l'action constatée dans le cas du dicyclohexylchlorobenzène. En effet, pour une concentra-

---

(1) *p-chlorophényltrichlorométhane* $C^6H^4Cl — C Cl^3$: Nous l'avons préparé par chloruration directe du phénylchloroforme.

bis (*p-chlorophényl*)*dichlorométhane* $(C^6H^4Cl)^2 = C Cl^2$: Nous l'avons obtenu par la méthode indiquée par Gomberg et Jickling [26].

tri(*p-chlorophényl*)*monochlorométhane* $(C^6H^4Cl)^3 \equiv C Cl$: Nous l'avons préparé par la méthode donnée par Gomberg [27].

tion de 0,038 mmgr./cm², une mouche seulement est trouvée morte au bout de une heure trente minutes.

Les trois dérivés ont donc un mode d'action différent et ne permettent pas d'établir une relation entre l'efficacité et le nombre de noyaux benzèniques dans la molécule.

Remarque sur l'influence de la position de la substitution.

Nous avons également fait une autre remarque qui peut présenter un certain intérêt, à propos de l'influence des substitutions.

Examinons d'abord les divers points de vue sous lesquels on peut envisager l'influence des substitutions.

La substitution peut être considérée comme jouant un rôle prépondérant, mais indirect, dans le développement à l'intérieur du corps de l'insecte de la réaction chimique qui entraînera sa mort. Cette réaction peut avoir lieu dans une partie de la molécule autre que celle portant la substitution, mais dont la réactivité chimique n'en reste pas moins sous l'influence de cette substitution. C'est ainsi que dans le cas des dérivés analogues au DDT, P. Müller a tenté de fournir une explication du pouvoir insecticide par la libération d'acide chlorhydrique dont est capable la chaîne trichloréthanique de chacun de ces dérivés : mais l'étude de cette réaction n'a pas permis un classement de la toxicité en fonction de la nature de la substitution. Il faut encore noter que le réactif chimique utilisé par P. Müller pour déterminer la facilité de cette libération d'acide chlorhydrique, en l'espèce la potasse alcoolique, peut avoir une action différente des actions biologiques qui ont lieu dans le corps de l'insecte.

Mais on peut également considérer que la chaîne n'a qu'une action de liposolubilité et que c'est la substitution, dont la réactivité est alors fonction de sa nature et de sa position par rapport à la chaîne trichloréthanique, position dont certaine peut être privilégiée, qui est elle-même l'agent effectif de l'action insecticide.

Quoiqu'il en soit, la position de la substitution semble un facteur actif de l'efficacité insecticide : on peut s'en convaincre en étudiant son influence dans le cas des dérivés du diphényltrichloréthane préparés par P. Laüger et des deux dérivés naphtaléniques que nous avons étudiés antérieurement.

Après avoir examiné les résultats obtenus avec ces dérivés du diphényltrichloréthane, nous avons pu faire les remarques suivantes :

1° *La position ortho* semble prépondérante: nous avons en effet, remarqué qu'aucun dérivé ortho substitué considéré du diphényltrichloréthane n'a été trouvé actif : de plus l'apport d'une substitution en ortho dans la molécule d'un corps efficace semble détruire cette efficacité.

Exemples (dt est l'abréviation de diphényltrichloréthane) :

p-chloro dt
p-p'-dichloro dt } sont actifs.

tandis que :

p-o'-dichloro dt
o-o'-dichloro dt } sont sans action.

De même :

p-p'-diméthyl dt
p-m-p'-m'-tétraméthyl dt } sont efficaces.

alors que :

p-o-p'-o'-tétra méthyl dt est sans action.

Egalement :

p-p'-dichloro m-m'-diméthyl dt est actif.

alors que :

p-p'-dichloro o-o'-diméthyl dt est sans efficacité.

On peut même expliquer de cette manière l'inefficacité des dérivés de la tétraline, du naphtalène et du bromonaphtalène en considérant que la position ortho par rapport à la chaîne trichloréthanique de chacun des noyaux qui portent cette chaîne, porte une substitution qui est le début du deuxième cycle.

Cette théorie permet aussi d'expliquer le peu d'efficacité du chlorocyclohexyl 1 dichloro 2-4 benzène : en effet, l'efficacité du cyclohexylchlorobenzène serait détruite par la substitution d'un hydrogène ortho par un atome de chlore.

2° *La substitution para* semble entraîner l'efficacité; tous les dérivés p-substitués du diphényltrichloréthane sont efficaces, sauf le dérivé p-p'-dioxhydrilé. Les dérivés p-o-disubstitués sont inefficaces car, comme nous l'avons vu, la substitution ortho semble détruire l'efficacité des composés p-substitués actifs. Nous pouvons même considérer qu'un noyau portant cette substitution ortho détruit l'efficacité du composé où il se trouve, même dans le cas où ce composé possède un autre noyau portant une substitution para qui devrait entraîner l'efficacité. Par exemple, comme nous l'avons fait remarquer, le p-o'-dichloro dt est peu efficace malgré la présence d'un noyau benzénique p-chloré.

3° *La substitution méta* ne semble pas avoir une grande influence : une exception cependant, le p-p'-dichloro m-m'-dinitro dt est inefficace malgré la présence de chlore en p-p'.

CONCLUSION

Les recherches que nous venons d'exposer montrent combien il est difficile de trouver une explication simple d'un comportement général des corps dits « insecticides ». Nous nous trouvons là en accord avec P. Müller, lorsqu'il exprime « combien il est difficile d'établir des relations entre constitutions et pouvoirs insecticides ». Dans le cas relativement simple du DDT, la discussion n'est pas achevée et la plupart des théories avancées à son endroit ne trouvent en réalité leur application que dans ce cas particulier; elles ne sauraient s'appliquer au cas général de tous les insecticides. La discussion des théories déjà émises nous a conduits à montrer à plusieurs reprises comment celles-ci, tout en représentant souvent un appoint intéressant, se heurtaient à de si nombreuses exceptions qu'elles semblaient bien ne s'appliquer elles-mêmes qu'à des cas exceptionnels.

C'est pourquoi, ne mésestimant pas ces difficultés, nous avons surtout voulu apporter une contribution à l'étude des insecticides organiques de synthèse : cette contribution réside principalement en l'étude de l'action sur la mouche de soixante-trois composés, dont nous avons établi systématiquement la constitution, et dont les propriétés dans ce cas particulier n'avaient pas, à notre connaissance, été examinées jusqu'à présent.

Nous avons tout d'abord exposé le problème de l'établissement de la constitution théorique de composés dont l'action provoquera la mort des insectes, et les théories qui avaient été proposées pour en permettre la solution. Nous avons fait remarquer l'intérêt de ces théories et, par contre, les points qu'elles laissaient dans l'ombre et les exceptions auxquelles elles ne s'appliquaient pas. Nous avons exposé les raisons qui nous ont guidé dans le choix de chacune des composantes de la constitution, tout d'abord celle qui permet l'introduction de la substance dans les lipoïdes du corps de l'insecte et ensuite celle dont la toxicité provoque la mort de cet insecte.

Nous avons ensuite mis au point une méthode permettant d'effectuer des essais de laboratoire sur les composés dont les constitutions avaient été ainsi fixées, en utilisant pour ces essais la mouche domestique; nous avons donné dans l'exposé les raisons qui nous ont fait choisir cet insecte comme test. Les stades que nous avons choisis au cours de l'empoisonnement permettent de suivre facilement l'action toxique sur l'insecte.

Passant à l'étude pratique, nous avons fait la synthèse de soixante-trois composés dont les constitutions avaient été établies théoriquement sur les données que nous avons exposées. De nombreux essais effectués avec chacun de ces composés nous ont permis d'étudier le processus de leur action sur la mouche.

Au cours de l'étude de quelques composés analogues au DDT, nous avons pu constater l'inefficacité de quelques dérivés du naphtalène et montrer ainsi le peu d'action toxique de ce carbure, ce que l'on avait déjà constaté dans d'autres cas.

Après avoir montré l'importance de la fonction éther dans la chimie des insecticides, nous avons préparé l'un des plus simples des éthers p-chlorophénylés, le p-chlorobenzylmé-

thyléther, et les essais que nous avons effectués nous ont conduits à prendre comme squelette fondamental de nouveaux dérivés la structure de cet éther. Nous avons pu, au cours de cette étude, dégager les deux actions différentes constatées chez les composés ainsi obtenus : l'action anesthésique et l'action insecticide « vraie ». Nous avons ensuite considéré quelques composés possédant plusieurs fonctions éther.

L'étude de quelques dérivés de substitution de l'acétate d'éthyle ayant été rapidement abandonnée en raison de l'inefficacité constatée dans les cas considérés, nous avons pris ensuite la fonction cyclane comme composante de solubilité. Examinant l'action sur la mouche de quelques dérivés halogénés du cyclohexane, nous avons pu montrer l'action anesthésiante très rapide du 1-2 dibromocyclohexane et mettre en évidence les caractéristiques de cette action.

Ayant ensuite observé une action intéressante avec le cyclohexylchlorobenzène, nous avons tenté d'améliorer cette action en apportant de nouvelles substitutions, portant soit sur la composante toxique, soit sur la composante soluble : un effet intéressant a été obtenu en introduisant une fonction éther dans la molécule du cyclohexylchlorobenzène.

Les composés cyclohexaniques analogues aux composés trichloréthaniques de Laüger, que nous avons ensuite considérés, on été préparés par une méthode nouvelle que nous avons mise au point, et qui permet d'obtenir des rendements intéressants; ces composés nous ont également fourni quelques bons résultats, notamment ceux obtenus avec le cyclohexyldiméthylbenzène. Nous avons exposé le mode d'action de ces composés, action d'anesthésie ou action mortelle suivant la concentration utilisée, et fait ressortir la remarquable rapidité de cette action.

Ce pouvoir insecticide est d'autant plus intéressant qu'il appartient à des corps ne possédant aucune des fonctions généralement utilisées comme composantes toxiques, telles

qu'halogènes, ponts lactoniques, etc... Le corps considéré est, en effet, ici, un carbure d'hydrogène.

Quelques autres composés ont été étudiés, qui possèdent des fonctions ne les rattachant à aucun des cas précédents.

L'ensemble des composés que nous avons considérés et des composés qui avaient déjà été étudiés par différents auteurs nous a permis de faire quelques remarques sur l'influence du rapport des concentrations moléculaires des deux composantes, question qui n'avait pas été, à notre connaissance, envisagée jusqu'à présent. Nous avons également considéré le problème général des substitutions et du rôle qu'elles sont appelées à jouer de par leur position et de par leur nature. Nous avons tenté de trouver les relations qui régissent ce rôle. Mais ici, nous avons rencontré des difficultés telles que nous n'avons pu conclure avec netteté. Les quelques remarques que nous avons faites permettent néanmoins d'éclairer de façon plus précise ces deux points importants.

En outre, les préparations que nous avons effectuées au cours de cette étude nous ont permis de recueillir des constantes concernant quelques substances qui ne sont pas mentionnées, à notre connaissance, dans la littérature :

— Le p-chlorobenzylméthyléther;
— Le p-chlorobenzylcyclohexyléther;
— Le p-chlorophénylméthyléther;
— Le monoéther p-chlorophénylique du glycol;
— Le diéther p-chlorophénylique du glycol;
— Le $\alpha\alpha'$ bis (p-chlorophényl) glycérinéther;
— Le bis (p-chlorophényl oxéthyl) formacétal;
— Le cyclohexylchlorobenzène;
— Le chlorocyclohexyl 1 dichloro 2-4 benzène;
— Le cyclohexènyl 1 dichloro 2-4 benzène;
— Le bis (p-chlorophényl) 1-2 cyclohexane;
— Le dicyclohexyl 2-4 chloro 1 benzène;

— Le cyclopentylchlorobenzène;
— Le dioctylchlorobenzène;
— Le dicyclohexylméthylbenzène;
— Le cyclohexylbromobenzène;
— Le dicyclohexylbromobenzène;
— Le cyclohexyl p-chlorotoluène;
— Le dicyclohexyl p-chlorotoluène;
— Le cyclohexyl o-chlorotoluène;
— Le dicyclohexyl o-chlorotoluène;
— Le cyclohexyléthylbenzène;
— Le dicyclohexyléthylbenzène.

BIBLIOGRAPHIE

[1] *Chemical Trade Journal*, juin 1935, 461.

[2] A. Balachowsky et L. Mesnil. — Les insectes nuisibles aux plantes cultivées, Busson, Paris, 1935, p. VIII.

[3] P. Laüger, P. Müller et H. Martin. — *Helv. Chim. Acta*, XXVII, IV., 1944, p. 892-928.

[4] A. Balachowsky et L. Mesnil. — *Op. cit.*, p. IX.

[5] Maïer-Bode. — *D. R. P.*, 696-496, 1938.

[6] Martin et Wain. — *Nature*, Londres, 1944, 512.

[7] Stohlman et Smits. — *J. Pharmacol.*, 84, 375.

[8] White et Sweener. — *Publ. Health Rept.*, 60-66.

[9] P. Müller. — *Helv. Chim. Acta*, XXIX, 6.

[10] Domenjoz. — *J. Suisse Méd.*, n° 36, 952, sept. 1944.

[11] A. Dupire et Raucourt. — *C. R. Acad. Agric.*, 1943, 29, 470-472.

[12] R. Slade. — *Chem. Trade J.*, 1945, 116, 279.

[13] E. Holmes. — Ind. pest Control Assoc., conférence du 9 avril 1945.

[14] Tabern et Shelberg. — *J. Am. Chem. Soc.*, t. 55, p. 328, 1933.

[15] Elbs. — *J. für prakt. Chem.*, 2, 47-55.

[16] E. Pelouze. — *Bull. de la Soc. d'Encourag.*, p. 737, novembre 1867.

[17] S. C. Billings. — *J. Econ. Entom.*, 27, 4, 401.

[18] Gimingham et Tattersfield. — *J. Econ. Entom.*, 1933, 26, 473.

[19] Rössing. — *Ber. der deu. chem. Ges.*, 19, 64.

[20] Lindemann. — *Ber. der deu. chem. Ges.*, 24, 2147.

[21] Haller et Sullivan. — *J. Econ. Entom.*, 31, 11, 276.

[22] Peters. — *Chem. Ztg.*, 64, 99.

[23] Breakey et Miller. — *J. Econ. Entom.*, 28, 11, 358.

[24] Guareschi. — *Gazzetta chimica italiana*, 16, 143.

[25] D. Bodroux. — *Thèse de la Faculté des Sciences*, Paris, 1928.

[26] Gomberg et Jickling. — *J. Am. Chem. Soc.*, t. 37, p. 2577, 1915.

[27] Gomberg. — *Ber. der deut. chem. Ges.*, 33, 3144.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITION DONNÉE PAR LA FACULTÉ

LE MICROSCOPE ELECTRONIQUE ET SES APPLICATIONS EN CHIMIE

VU ET APPROUVÉ :
Toulouse, le 5 Janvier 1948.
Le Doyen de la Faculté des Sciences :
G. DUPOUY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 5 Janvier 1948.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
P. DOTTIN.